



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE
FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra biomedicínské techniky

**Využití meta-analýz a dalších integračních metod při
hodnocení klinických "outcomes"**

**The use of meta-analyzes and other integration methods in
clinical "outcomes" evaluation**

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví

Autor práce: Bc. Pavel Kohout

Vedoucí práce: Ing. Ivana Kubátová, Ph.D.

Kladno 2017

Z a d á n í d i p l o m o v é p r á c e

Student: **Bc. Pavel Kohout**
Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví
Téma: **Využití meta-analýz a dalších integračních metod při hodnocení klinických "outcomes"**
Téma anglicky: The use of meta-analyses and other integration methods in clinical "outcomes" evaluation

Zásady pro vypracování:

Cílem diplomové práce je zhodnocení využití meta-analýz, Markovových a dalších rozhodovacích modelů při hodnocení klinických "outcomes" u zdravotnické techniky. Na základě současného stavu problematiky ve světě a v ČR popište vhodné metody pro hodnocení klinických "outcomes". Navrhněte postupy při využití těchto metod pro potřeby hodnocení zdravotnické techniky. S využitím softwarů vhodných pro řešení této problematiky ověřte svůj návrh na konkrétním typu zdravotnické techniky na základě dat získaných z odborných studií. Závěrem proveďte citlivostní analýzu výsledků a stanovte možné limitace takové postupu hodnocení klinických "outcomes" u zdravotnické techniky.

Seznam odborné literatury:

- [1] Kotler P., Armstrong G., Marketing, ed. 6. vydání, Grada Publishing, a.s., 2003, 864s. s., ISBN 978-80-247-0513-2
- [2] Goddman, C.S., HTA 101 - Introduction to health technology assessment, Virginia USA, 2004
- [3] Zweifel, P., Breyer, F., Kfmann, M., Health Economics, ed. 2, Springer, 2009, ISBN 978-3-540-27804-7

Vedoucí: Ing. Ivana Kubátová, Ph.D.

Zadání platné do: 29.08.2017

.....
vedoucí katedry / pracoviště

.....
děkan

V Kladně dne 29.01.2016

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomové práci s názvem Využití meta-analýz a dalších integračních metod při hodnocení klinických "outcomes" vypracoval samostatně a použil k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k diplomové práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu §60 Zákona č.121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon).

V Kladně dne 19. 5. 2017

.....

Bc. Pavel Kohout

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval Ing. Ivaně Kubátové, Ph.D. za odborné vedení
mojí práce, za její ochotu, cenné rady a připomínky. Dále bych rád poděkoval všem, kteří se
nějakým způsobem podíleli na vzniku této diplomové práce. Nakonec bych chtěl poděkovat
svým rodičům za velkou podporu během studia.

Abstrakt

Diplomová práce se zabývá využitím meta-analýz a dalších integračních metod pro hodnocení u zdravotnické techniky. Ze získaných informací byl vytvořen návrh postupu, který by se dal využít pro hodnocení klinických outcomes u zdravotnické techniky pomocí meta-analýzy, Markovova modelu a metody Monte Carlo.

Funkčnost navrhovaného postupu byla ověřena na přístroji Intrabeam. Pro meta-analýzu byl použit software OpenMeta[analyst], pro Markovův model a metodu Monte Carlo byl použit software TreeAge 2009. Na závěr byla provedena citlivostní analýza výsledků každé metody a byly stanoveny možné limitace dané metody.

Po provedení citlivostní analýzy byly stanoveny hlavní limitace ovlivňující kvalitu meta-analýzy: použití nevhodných slovních spojení pro vyhledávání, prohledávání vhodných databází, nehomogenita jednotlivých studií, kvalitativně nestejně studie, nepřesně popsaná metodika studií, počet pacientů zahrnutých do studie. Limitace pro Markovův model byly správné rozdělení pravděpodobností přechodu mezi jednotlivými stavy, délka zvolených cyklů a časový horizont modelu. Limitace pro metodu Monte Carlo byly počet zvolených iterací, počet spuštěných simulací modelu.

Klíčová slova:

integrační metody, meta-analýza, Markovův model, Monte Carlo, klinické outcomes, hodnocení zdravotnické techniky

Abstract

The subject of this master's thesis is to apply meta-analyses and other integration methods for evaluation of medical equipment. An advancement plan was created from acquired information. This plan can be used for an evaluation of clinic outcomes of medical equipment with the usage of meta-analysis, Markov's models and Monte Carlo method.

Functionality of proposed advancement was verified by an Intrabeam apparatus. An OpenMeta[analyst] software was used for the meta analysis, a TreeAge 2009 software was used for Markov's model and Monte Carlo method. A sensitive analysis of results of every method was conducted in conclusion and possible limitations were set for every method.

Following sensitive analysis was conducted the main limitations influencing the quality of meta-analysis: the usage of inappropriate collocations for searching, non-homogeneity of individual studies, qualitatively different studies, imprecisely described methodology of studies, searching through appropriate databases, an amount of patients included in studies. Limitation of Markov's model was correct allocation of probabilities of transition among individual states, the length of chosen cycles and model time horizon. Limitation of Monte Carlo model represents an amount of chosen iterations, an amount of running simulations of this model.

Key words:

integration methods, meta-analysis, Markov's model, Monte Carlo, clinic outcomes, evaluation of medical equipment

Obsah

Seznam použitých zkratk.....	9
1 Úvod.....	10
2 Současný stav problematiky.....	11
2.1 Definice HTA	11
2.2 Definice zdravotnické technologie	11
2.3 HTA v České republice	11
2.3.1 Legislativa HTA	11
2.3.2 Česká metodika HTA	12
2.3.3 Vzdělávací model pro HTA informačního zázemí.....	12
2.4 Historie HTA	13
2.5 HTA v rámci EU.....	13
2.5.1 Spolupráce v oblasti hodnocení zdravotnických technologií.....	14
2.5.2 Core model	15
3 Metody	16
Integrační metody.....	16
3.1 Meta-analýza	16
3.1.1 Použití meta-analýzy	17
3.2 Metoda Monte Carlo.....	21
3.2.1 Využití metody Monte Carlo.....	22
3.3 Markovův model.....	25
3.3.1 Použití Markovova modelu	25
3.4 Rozhodovací analýza	29
3.5 Bayesovské klinické studie.....	29
3.6 Klinické výstupy.....	30
3.7 Měření výstupů v oblasti zdraví	33
3.8 Práce s nejlepšími důkazy.....	33
3.9 Posuzování kvality důkazních materiálů	35
3.10 Citlivostní analýza	39
3.10.1 Jednocestná citlivostní analýza	39
3.10.2 Vícecestná citlivostní analýza	39

4	Návrh postupu	40
4.1	Meta-analýza	40
4.2	Markovovy modely.....	41
4.3	Monte Carlo.....	43
4.4	Vytvoření postupu pro výběr vhodné integrační metody	44
5	Ověření navrhovaného postupu.....	47
5.1	Využití meta-analýzy pro klinické outcomes	47
	Poměrová meta-analýza	48
5.2	Využití Markovova modelu pro klinické outcomes	52
5.3	Využití metody Monte Carlo pro klinické outcomes	55
6	Citlivostní analýza.....	58
7	Diskuze.....	64
8	Závěr.....	69
	Seznam použité literatury	71
	Seznam tabulek	81
	Seznam obrázků	82
	Seznam grafů.....	83

Seznam použitých zkratek

CI – interval spolehlivosti

CT – počítačová tomografie

ČLeK – Česká lékárnická komora

ČLK – Česká lékařská komora

ČLS JEP – Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně

GRADE – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

HRQoL – Kvalita života podmíněná zdravím (Health-related quality of life)

HTA – hodnocení zdravotnické technologie (health technology assessment)

CHOPN – chronická obstrukční pulmonální nemoc

ICER – poměr inkrementálních nákladů a přínosů (incremental cost-effectiveness ratio)

ICHS – ischemická choroba srdeční

MRI – magnetická rezonance

MZ – Ministerstvo zdravotnictví

NHS – National Health Service

NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence

OR – odds ratio

PCORI – Patient-Centered Outcomes Research Institute

PET – pozitronová emisní tomografie

QALY – rok života vztažený k jeho kvalitě (quality-adjusted life year)

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

SZP – Svaz zdravotních pojišťoven

VZP – Všeobecná zdravotní pojišťovna

ZT – zdravotnická technika

1 Úvod

Hodnocení zdravotnické technologie (HTA) je multidisciplinární obor, který spojuje zdravotní, sociální, etické a hospodářské důsledky vývoje, šíření a využívání zdravotnické techniky. Původně byl proces HTA zaměřen primárně na účinnost technologií, případně účinnost v reálné klinické praxi (effectiveness). Postupně byla do procesu hodnocení přidána i ekonomická dimenze (efficiency). [1] V posledních 20 letech došlo k rychlému rozvoji zdravotnických technologií včetně dostupných moderních léčiv. Nové léčebné, preventivní a diagnostické postupy vedly ke zlepšení účinnosti a bezpečnosti používaných léčiv, také kvalita života pacientů roste. [1] Vzhledem k tomu, že jednotlivé zdravotní systémy po celém světě, ať už se jedná o vyspělé nebo rozvíjející se státy, mají nedostatek nebo omezené zdroje financování na zdravotní péči, byl zaveden obor HTA, který se touto problematikou zabývá a snaží se najít nejlepší řešení. Rozhodování o úhradě moderních technologií z veřejných nebo soukromých finančních zdrojů, se často dostává do rozporu mezi investicí do inovativní technologie a udržitelnosti financování při zachování principu solidarity v přístupu k moderním technologiím. [1],[2],[3]

Mnoho vyspělých zemí proto používá metodiku HTA jako nástroj identifikace takových zdravotních technologií, které jsou nejlepší investicí z prostředků zdravotního pojištění. HTA napomáhá hledání „value for money“ a v rozhodovacím procesu dává určitá vodítka ke stanovování priorit ve financování zdravotní péče. Rozsah používání procesů, které souhrnně nazýváme Health Technology Assessment, je v různých zemích Evropy odlišný, s různou mírou standardizace a harmonizace. [1]

Pokud je proces hodnocení zdravotnické technologie proveden správně a řádně, měl by vést k optimálnímu využití zdravotnické technologie. Pokud by tento proces neproběhl správně, mohlo by dojít k nežádoucím situacím, a to buď k nadměrnému využívání nákladných technologií s omezeným nebo malým přínosem pro pacienty, případně pro celou společnost, a nebo k méně optimálnímu využití technologií, kde je poměr nákladů a přínosů výhodný. Výsledkem toho by byly rostoucí náklady na zdravotní péči a stagnující nebo zhoršující se kvalita zdravotní péče. [1]

Cílem diplomové práce bude zhodnocení meta-analýz a dalších rozhodovacích modelů při hodnocení klinických outcomes u zdravotnické techniky. Dále budou na základě současného stavu popsány metody vhodné pro hodnocení klinických outcomes. A na základě těchto metod budou navrženy postupy pro potřeby hodnocení zdravotnické techniky. V praktické části se bude tento návrh ověřovat pomocí vhodných softwarů a dat získaných z odborných studií na konkrétním typu zdravotnické techniky. Nakonec bude provedena citlivostní analýza výsledků, a budou stanoveny možná omezení takového postupu hodnocení klinických outcomes.

2 Současný stav problematiky

2.1 Definice HTA

Hodnocení zdravotnických technologií je definováno jako systematické hodnocení vlastností, účinků a jiných dopadů zdravotnické technologie. Zabývá se jak přímými účinky těchto technologií, tak i jejich nepřímými a nezamýšlenými důsledky, přičemž cílem je získání informací pro rozhodování o zdravotnických technologiích. [4] Hlavním cílem HTA je tedy poskytnout takové informace, podle kterých budou moci být učiněna zdravotně politická rozhodnutí týkající se technologií v oblasti zdravotní péče. Politickým rozhodnutím v širším slova smyslu jsou rozhodnutí učiněná např. na individuální úrovni nebo úrovni pacienta, úrovni poskytovatele zdravotní péče nebo instituce na regionálních, národních případně mezinárodních úrovních. [5]

Zdravotnické technologie se v rámci hodnocení srovnávají, nehodnotí se tedy celková účinnost jen jedné technologie, ale porovnává se, co může nabídnout jedna technologie ve srovnání s jinou. Obvykle tak probíhá hodnocení nové technologie oproti současnému standardu léčby, ať už doporučenému klinickému postupu, nejrozšířenějšímu způsobu léčby nebo nejlevnějšímu odborně akceptovatelnému postupu. Primárně se hodnotí medicínská účinnost, tedy jaký je dopad technologie na zdravotní stav a jak se liší pro jednotlivé (pod)skupiny pacientů. Následně je možné hodnotit ekonomickou efektivitu, tedy jaké náklady je nutné na léčbu vynaložit, jaké případné úspory přináší oproti jiným postupům a jak se tyto náklady srovnávají s dosaženým zlepšením zdravotního stavu. Aby bylo možno srovnávat mezi sebou technologie, které mají různý dopad na zdravotní stav, a zahrnout jak omezení úmrtnosti, tak i nemocnosti, byly vyvinuty univerzální míry medicínské účinnosti jako je například rok života v plné kvalitě (quality adjusted life year – QALY). [6]

2.2 Definice zdravotnické technologie

Pod pojmem zdravotnické technologie jsou myšleny intervence, které mohou být využity při prevenci a podpoře zdraví, diagnostice a léčbě akutních a chronických onemocnění či při rehabilitaci. Mezi zdravotnické technologie se řadí: léky, lékařské přístroje, diagnostické a terapeutické metody, ale také systémy organizace zdravotnictví. [4]

2.3 HTA v České republice

2.3.1 Legislativa HTA

Česká republika patří k zemím, které nemají zřízenou samostatnou HTA agenturu. Proto byla tato činnost svěřena SÚKLu, který bude úkolovat Ministerstvo zdravotnictví. Pro tento účel měla být zřízena Komise pro zdravotnické technologie, jejímž úkolem měla být poradní činnost pro ministerstvo zdravotnictví. Měla určovat priority při tvorbě HTA a spojení potřebných dat a informací k provedení analýz. Tato komise se měla skládat ze

zástupců organizací, které zasahují do chodu zdravotnictví, tedy ČLS JEP, ČLK, ČLeK, VZP, SZP, MZ a dalších. Vznik komise měla obsahovat novela zákona 48/1997 Sb. Nový zákon 1/2015 Sb., ve kterém měl být zahrnut i vznik této komise, ale toto téma neobsahuje. [7]

Česká legislativa dnes poskytuje jednoznačnou oporu pro hodnocení klinické účinnosti a pro srovnávání nákladů technologií, které vedou ke stejným či srovnatelným účinkům. V oblasti léčivých přípravků je tento princip explicitně zakotven jako jedno z kritérií pro určení výše a podmínek úhrady. Navíc, v oblasti léčivých přípravků je princip úhrady nejlevnějšího ze srovnatelných postupů uplatňován již dávno cestou stanovení základní úhrady pro referenční skupinu. [6]

2.3.2 Česká metodika HTA

V roce 2012 bylo MZ vypsáno výběrové řízení na dodavatele metodiky HTA a její následné zkušební ověření. Výběrové řízení vyhrála Academy of Healthcare Management s.r.o. a na konci roku 2012 bylo zahájeno pilotní ověření postupů ve všech oblastech na již testovaných a zavedených terapiích (zdravotnický prostředek, léčivý prostředek, výkon, atd.). Zkušební testy probíhaly do dubna 2013 a poté byly předány finální výstupy, jako například metodika, procesní mapa, manuál pro žadatele, výstupy pilotních projektů. V témže roce došlo prakticky k zastavení procesu vývoje metodiky a to hlavně v důsledku politických změn. Státní ústav pro kontrolu léčiv se snaží získat nějaký vliv, ale nemá proto žádnou legislativní podporu, s výjimkou léčivých přípravků. [7],[8]

Problematikou HTA se dnes zabývají především malé akademické skupiny a to konkrétně České vysoké učení technické v Kladně (CzechHTA) a Masarykova univerzita v Brně (Institut biostatistiky a analýz). A také většinou komerčně orientovaná iHETA (Non-profit) a CEEOR s.r.o. Pokud se HTA nedočká pomoci od českých orgánů a to především právním ukotvením v zákoně, bude pokrok a rozvoj HTA v ČR velmi pomalý. [8]

2.3.3 Vzdělávací model pro HTA informačního zázemí

Práce byla zaměřena na návrh standardizovaného datového modelu pro vyhodnocení krátkodobých a dlouhodobých výsledků zdravotní péče, její bezpečnosti a kvality. Onkologie se používá především jako vzdělávací model pro ostatní, podobně složitých lékařských oborů. HTA v takové heterogenní oblasti musí zahrnovat vyhodnocení víceetapových diagnostických a léčebných algoritmů a měly by odrážet časté změny, které mohou nastat v průběhu léčby. Datový model je založen na propojené minimálních klinických záznamů určujících, sledování dat, včetně typologii rizikových událostí a dat zdravotní péče pacienta a nemoci. Systém postavený na takové strukturované datové základny je schopen automaticky využívat veškeré dodatečné informace, které nabízí běžně provozované databáze a chránit tak lékaře z redundantního sběru dat. Nedávný

vývoj informačních nemocničních systémů otevřel prostor pro provádění automatických postupů pracujících prostřednictvím elektronických datových záznamů pacienta. [9]

2.4 Historie HTA

Koncept HTA byl nejdříve rozvíjen v USA, kde byly publikovány první práce v druhé polovině 70. let 20. století. Následně se rozšířil i do Evropy. Švédsko bylo další zemí, kde byl v 80. letech aplikován a rozvíjen. Pokud se však jedná o jeho důslednou implementaci do rozhodovacího procesu a standardizaci, v tom je nejvýraznější systém ve Velké Británii, kde byl ustanoven National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), jehož úkolem je především hodnocení zdravotnických technologií s následným doporučením, zda by měla být technologie využívána. [10]

V případě léčebných intervencí u onkologických diagnóz je striktně posuzována jejich nákladnost na jeden získaný QALY (quality-adjusted life-year) a na základě tohoto hodnocení jsou pak výsledky zveřejněny a předány Ministerstvu zdravotnictví (Department of Health) potažmo Národní zdravotnické službě (NHS), které na základě těchto doporučení definitivně rozhodují o tom, jaká léčba bude účastníkům systému hrazena. Doporučení NICE v tomto rozhodovacím procesu musí být respektováno. Reporty NHS jsou velmi komplexní a získaly si velkou mezinárodní prestiž pro svoji velkou nezávislost. [11]

V USA přijetím tzv. "Patient Protection and Affordable Care Act" v roce 2010 byla vytvořena instituce "Patient Centered Outcomes Research Institute" (PCORI), který má též hodnotit užívané zdravotnické technologie a zpracovávat podklady pro orgány, jenž rozhodují o úhradě zdravotnické péče, ale na rozdíl od NICE nemůže dávat vyšším orgánům doporučení a nemůže stanovovat hranice určující přínos technologie. Celkově je však ve srovnání postavení tohoto orgánu podstatně slabší, jeho hodnocení zřejmě nebudou mít v praxi takový dopad jako ve Velké Británii. [12]

2.5 HTA v rámci EU

V roce 2004 byl proces HTA identifikován Evropskou komisí a Radou ministrů EU jako politická priorita, která má za cíl vytvořit Evropskou síť určenou ke sdílení informací a podpoře prosazování principů HTA v rozhodovacích procesech. V roce 2005 byla skupinou 35 organizací z celé Evropy v Kodani založena organizace EUnetHTA. [1],[13]

V roce 2011 byla vytvořena Evropským parlamentem a Radou Evropské unie směrnice 2011/24/EU o uplatnění práv pacientů v přeshraniční péči, která se mimo jiné zabývá i spoluprací členských států na HTA v oblasti hodnocení zdravotnické technologie. Na základě této směrnice byla vytvořena síť HTA, ve které právě spolupracují členské státy na HTA. Cílem této sítě, kterou podporuje i Evropská komise, je opětovné využívání společně získaných informací na vnitrostátní úrovni, čímž by mělo dojít k omezení

zdvojování činnosti regulačních orgánů a orgánů v HTA a vést ke společnému porozumění klinických aspektů zdravotnických technologií (tj. jejich relativní bezpečnosti a účinnosti/efektivnosti). [14]

Podle prováděcího rozhodnutí Evropské unie má HTA síť podporovat vědeckou a technickou spolupráci ke splnění cílů v rámci evropské spolupráce v oblasti HTA dle článku 15 této směrnice. V roce 2013 bylo v průběhu zasedání HTA sítě v Bruselu rozhodnuto, že funkce vědecké a technické spolupráce bude provádět EUnetHTA, a to až do konce roku 2015. [15]

2.5.1 Spolupráce v oblasti hodnocení zdravotnických technologií

Evropská unie podporuje a usnadňuje spolupráci a výměnu vědeckých informací mezi členskými státy v rámci dobrovolné sítě spojující vnitrostátní orgány nebo subjekty příslušné pro hodnocení zdravotnických technologií, které určí členské státy. Členské státy sdělí jejich názvy a kontaktní údaje Evropské komisi. Členové této sítě pro hodnocení zdravotnických technologií se účastní činností sítě a přispívají k nim v souladu s právními předpisy členského státu, v němž jsou usazeni. Tato síť je založena na zásadě řádné veřejné správy, jež zahrnuje transparentnost, objektivnost, nezávislost odborných posudků, spravedlivost postupů a náležitě konzultace zúčastněných stran. [16]

Cílem sítě pro hodnocení zdravotnických technologií je:

- a) podpořit spolupráci mezi vnitrostátními orgány nebo subjekty;
- b) podpořit členské státy v poskytování objektivních, spolehlivých, včasných, transparentních, srovnatelných a přenositelných informací o relativní účinnosti a případně o krátkodobé a dlouhodobé efektivnosti zdravotnických technologií a umožnit účinnou výměnu těchto informací mezi vnitrostátními orgány nebo subjekty;
- c) podporovat analýzu povahy a druhu informací, které mohou být vyměňovány;
- d) zamezit dvojímu hodnocení.

Za účelem splnění cílů uvedených v odstavci 2 může síť pro hodnocení zdravotnických technologií získat podporu Unie. Podporu lze poskytnout s cílem:

- a) přispět k financování správní a technické podpory;
- b) podpořit spolupráci mezi členskými státy při vývoji metodik hodnocení zdravotnických technologií a jejich sdílení, včetně hodnocení relativní účinnosti;
- c) přispět k financování poskytování přenositelných vědeckých informací pro použití ve vykazování na vnitrostátní úrovni a v případových studiích zadaných sítí;
- d) usnadnit spolupráci mezi sítí a dalšími příslušnými orgány a institucemi Unie;
- e) zprostředkovat konzultaci o fungování sítě se zúčastněnými stranami.

Evropská komise přijme regulativním postupem podle čl. 16 odst. 2 opatření nezbytná pro zřízení, řízení a transparentní fungování této sítě. [16]

Mechanismy pro poskytování podpory, podmínky, které se na ni mohou vztahovat, a její výše se stanoví regulativním postupem podle čl. 16 odst. 2. Nárok na podporu Unie mají pouze orgány a subjekty v síti, které jsou zúčastněnými členskými státy určeny jako příjemci.

O rozpočtových prostředcích požadovaných na opatření stanovená v tomto článku se rozhoduje každý rok v rámci rozpočtového procesu. [16]

Opatření přijatá podle tohoto článku nesmějí zasahovat do pravomoci členských států při rozhodování o provádění závěrů vyhodnocení zdravotnických technologií, nesmějí harmonizovat právní předpisy členských států a musí plně zohledňovat odpovědnost členských států za organizování a poskytování zdravotních služeb a zdravotní péče. [16]

2.5.2 Core model

Core model byl prvně představen organizací EUnetHTA v roce 2008 a v následujících letech prošel dalším testováním a vývojem. Výsledkem je vytvoření univerzálního HTA core modelu a sady hlavních zásad k užívání, kterou se stanoví základní principy využití v různých prostředích. Je to tedy metodický rámec s cílem umožnit mezinárodní spolupráci při vytváření HTA informací a efektivního sdílení výsledků tak, aby bylo možné se vyhnout nadbytečnému překrývání prací v různých zemích. Normálně hodnocení zdravotnických technologií obsahuje obrovské množství informací, zde je všechn potenciální obsah označen jako „HTA informace“. Obsah, zaměření, kvalita a podávání zpráv o HTA se značně liší, což dělá vyhledávání a přenos informací velmi obtížným. Zejména tyto problémy řeší core model. Model definuje obsahové prvky, které mají být v hodnocení zdravotnické technologie, a tím umožňuje standardizovaný reporting. [17]

Tento model se skládá ze tří složek, z nichž každá má svůj zvláštní účel:

1. HTA ontologie obsahuje rozsáhlý seznam obecných otázek, které mohou být požadovány v HTA. Tento seznam umožňuje uživatelům definovat jejich konkrétní výzkumné otázky v hierarchické struktuře.
2. Metodické vedení pomáhá výzkumníkům při hledání odpovědí na otázky definované ontologií. Doporučuje využívání již existujících obecně uznávaných rad a pokynů spolu s dalšími metodickými doporučeními. Vyžaduje transparentnost metod použitých při použití core modelu.
3. Společná struktura zpráv poskytující standardní formát pro výstup HTA projektů.[17],[18]

3 Metody

Integrační metody

Integrační metody zahrnují kombinování dat nebo použití informací z již existujících zdrojů včetně studií primárních dat. Což může zahrnovat kvantitativní strukturované postupy jako je meta-analýza, ale také neoficiální, nestrukturované literární recenze. [5]

Po zvážení významu jednotlivých studií hodnotící skupina musí integrovat, syntetizovat nebo konsolidovat dostupné relevantní poznatky. V mnoha případech HTA neexistuje jen jedna konečná primární studie, která by říkala, že je jedna technologie lepší než druhá pro konkrétní klinickou situaci. I tam kde konečné primární studie existují, mohou být závěry z nich kombinovány nebo mohou být použity v širším sociálním a ekonomickém kontextu, čímž pomáhají informovat sociální a ekonomickou politiku. [5]

Aplikování závěrů z integračních metod je limitováno také tím, jaké komponenty byly zahrnuty do primárních studií, například věkové skupiny pacientů, komorbidita, nastavení zdravotní péče atd. Proto je určení nejvíce účinné intervence limitováno kvalitou a rozsahem podkladového materiálu, a to bez ohledu na to jak precizně a důsledně byl proveden systematický přehled. Další faktory, které mohou ovlivnit platnost závěrů daných studií, jsou například úzce vymezená škála pacientů, nevhodné srovnání terapií, krátká doba sledování daného případu a omezení se na klinickou praxi s vysokou úrovní odbornosti a doprovodných služeb, které nemusí být nejlepší v obecné praxi. Největší předností systematických přehledů a meta-analýz je jejich schopnost detekovat mezery v důkazech, což může být užitečné při rozlišování potřeb budoucích studií. [5]

3.1 Meta-analýza

Meta-analýzu lze definovat jako statistickou metodu, která používá výsledky z již dříve provedených studií. Kombinuje závěry primárních na sobě nezávislých studií, které se zabývají stejným problémem. Výstupem je jednotný souhrnný výsledek. Pokud je meta-analýza provedená kvalitně má mnohem větší váhu a věrohodnost než jednotlivé studie, právě proto, že vhodným způsobem spojuje mnohem více dat. [5] Zároveň může být při zpracování meta-analýzy značnou slabinou to, že jsou často jednotlivé studie nehomogenní, kvalitativně nestejně, a nestejná nebo nepřesně popsána je i metodika zpracování souboru. Pokud by byly do statistického zpracování zahrnuty i nepřesné studie nešlo by dojít ke správnému závěru, protože by došlo k zastření výsledků přesných studií. [19]

Na The University of Warwick se zabývali vývojem nástroje MATLAB® pro podporu biomedicínských inženýrů při provádění meta-analýz. Přestože existuje několik softwarových nástrojů pro meta-analýzy, jedná se o první nástroj vyvinutý v MATLABu, který je jedním z nejvýznamnějších nástrojů rozšířeným mezi biomedicínskými inženýry.

Výsledky tohoto nástroje byly ověřeny porovnáním s jinými, volně dostupnými, programy pro meta-analýzy. Byla prokázána správnost výsledků na tři desetiny. Tento nástroj by měl být více uživatelsky přívětivý pro inženýry než jiné nástroje, které jsou v současné době k dispozici, a bude snadno integrovat různé nástroje podporující další fáze HTA studií. Nástroj byl vyvinut za účelem spojení výsledků meta-analýz s jinými nástroji, které využívají metody nezbytné pro dokončení HTA studií (např. nákladové analýzy). Nástroj v MATLABu je jediný, který poskytuje metody pro vybrání automatického volení modelu spolu s výpočetními výkony. [20]

3.1.1 Použití meta-analýzy

Meta-analýza se obvykle používá pro témata, která nemají definitivní studie a témata která nemají definitivní studie a ještě jsou v nějakém sporu. Důkazy shromážděné pro HTA často zahrnují studie s malou nebo nedostatečnou statistickou silou (např. malý počet zkoumaného vzorku) pro zjištění skutečných léčebných účinků. Kombinací výsledků více studií lze dosáhnout dostatečné statistické síly a tím i objevit skutečný účinek léčby nebo alespoň zmenšit interval spolehlivosti kolem středního účinku léčby. [5]

V rámci této práce bylo vyhledáno několik studií, které využívali meta-analýzu. A následně byly popsány postupy, které v dané studii byly použity.

Ve studii zaměřené na vliv *Clostridium difficile* na rychlost chirurgického zákroku u pacientů s ulcerózní kolitidou. Pro účel výzkumu byly prohledány následující databáze: MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, ACP Journal Club, DARE, CMR, and HTA. Do výzkumu byly zahrnuty všechny studie, které byly publikovány do prosince 2013. K vyhledávání byly použity tyto slovní spojení: zánětlivé onemocnění střev, ulcerózní kolitidu, *C. difficile*, klinický výsledek, kolektomie a chirurgie. Byly použité logické operátory jako AND, OR, NOT k zúžení a rozšíření výsledků vyhledávání. Dále byly také ručně prohledány abstrakty z hlavních gastroenterologických setkání a to konkrétně American Gastroenterological Association a the World Congress of Gastroenterology. U některých studií byli dotazováni samotní autoři, zda nevědí o dalších studiích spojené s touto problematikou, včetně nepublikovaných randomizovaných studií. Aby mohli být studie zařazeny do systematického přehledu, museli splňovat daná kritéria stanovená studijním týmem. Aby došlo ke snížení chyb při sběru dat, byly všechny dokumenty zkoumány nezávisle dvěma recenzenty.[21]

Pro extrakci dat byl vytvořený standardizovaný formulář zahrnující: autory, umístění, rok vydání, plán studie, počet pacientů s *Clostridium difficile* infekcí a ulcerózní kolitidou (CDI-UC), počet pacientů bez *Clostridium difficile* infekcí a ulcerózní kolitidou, výsledek, a Newcastle-Ottawa Scale. Statistická analýza hlavního výstupu této analýzy byly odds ratio (OR) chirurgické rychlosti v *Clostridium difficile* infekcí a ulcerózní kolitidou oproti kontrolní skupině. Pacienti ve studijní skupině byly diagnostikovány jako *Clostridium difficile* infekcí a ulcerózní kolitidou, zatímco pacienti v kontrolní skupině byli

diagnostikování jako samotné ulcerózní kolitidy. Byl vypočítán OR s 95% intervalem spolehlivosti na základě modelu s fixními účinky používající metody DerSimonian and Laird. Heterogenita mezi studii byla hodnocena pomocí Chi-square testem a I² - statistikou. Metodická kvalita zahrnutých studií byla hodnocena pomocí stupnice Newcastle-Ottawa. Pro systém hodnocení byly použity „hvězdy“ k posouzení kvality, a to na základě tří aspektů studie: výběr studijních skupin, srovnatelnost studijních skupin a posouzení expozice. Maximálně bylo možno získat 9 hvězd: až 4 pro výběr studijních skupin, 2 pro srovnatelnost studijních skupin, a 3 pro posouzení expozice. Studie se 7 a více hvězdami byly považovány za vysoce kvalitní. Výsledkem bylo, že celkem 41% pacientů s *Clostridium difficile* infekcí a ulcerózní kolitidou a 31,6% pacientů s ulcerózní kolitidou mělo kolektomii. OR chirurgické rychlosti u pacientů s *Clostridium difficile* infekcí a ulcerózní kolitidou ve srovnání s kontrolní skupinou byl 1,76 (95% CI = 1,36-2,28). Výsledek ukázal, že *C. difficile* infekce byla spojena se zvýšeným rizikem kolektomie mezi pacienty s UC. [21]

Ve studii zabývající se mutacemi receptoru pro epidermální růstový faktor tyrosinkinázu byla hodnocena klinická účinnost a nákladová efektivita. Při hodnocení klinické účinnosti bylo využito 12 databází, ze kterých byly vybrány studie vydané do srpna 2012. Výsledky vyhledávání prováděli dva recenzenti, kde první recenzent posoudil plný text zahrnující hodnocení, extrakci dat a kvalitu hodnocení. Druhý prováděl kontrolu. Kvalita hodnocení randomizovaných kontrolovaných studií byla kontrolována pomocí Cochrane risk of bias tool. Diagnostická přesnost byla hodnocena pomocí QUADAS-2. Pro přesnost studií byla vypočítána citlivost a přesnost spolu s 95% intervalem spolehlivosti (IS). Data o přežití byla shrnuta jako hazard ratios (HRs) a data o tumoru jako relative risk (RRs) s 95% IS. Při posuzování efektivity nákladů byly uvažovány dlouhodobé náklady a QALY spojené s různými testy a následnou chemoterapií nebo inhibitory tyrosinkinázy (TKI). Jako komparátor byla porovnávána přímá sekvence. Byl použit model „de novo“ který zahrnoval rozhodovací strom a Markovův model. Rozhodovací strom sloužil k modelování výsledku testu (pozitivní, negativní nebo neznámý) a rozhodnutí léčby. Pacienti s pozitivním výsledkem testu obdrželi anti-EGFR-TKI a pacientům s negativním testem či neznámým stavem mutace nádoru byla poskytnuta standardní chemoterapie. Dlouhodobé důsledky z hlediska nákladů a QALY byly odhadnuty pomocí Markovova modelu s časem cyklu 21 dní (jeden cyklus chemoterapie), a časovým horizontem 1 rok. Zdravotní stavy v Markovovu modelu byly: "bez progresu", "progrese onemocnění" a "smrt". Byly představeny tři analýzy: evidence on comparative effectiveness available, 'linked evidence' and 'assumption of equal prognostic value'. [22]

Do června 2014 bylo prohledáno dvanáct databází, kde se vyhledávaly studie zabývající se testováním prokalcitoninu při antibiotické léčbě u sepse v intenzivní péči a při podezření na bakteriální infekci v urgentní medicíně. Byly provedeny randomizované kontrolní studie a jejich kvalita se posuzovala pomocí Cochrane Risk of Bias tool. Relativní rizika a vážený průměr rozdílů byly odhadnuty pomocí modelu náhodných účinků. Heterogenita byla hodnocena pomocí forest plots a pomocí statisticky zpracovaných podskupin. Nákladová efektivita na testování prokalcitoninu byla porovnávána s běžnou klinickou praxí, tak se současnou klinickou praxí s časovým horizontem šesti

měsíců. Do systematického přehledu bylo zahrnuto osmnáct studií, kde byly kalcitoninové algoritmy spojeny s omezenou dobou trvání antibiotik, pobytem v nemocnici a trendem ke sníženému pobytu na jednotce intenzivní péče. Zde nebyly zjištěny žádné rozdíly za nepříznivých klinických účinků. Dále byla provedena analýza nákladové efektivity u pacientů s potvrzením nebo podezřením na sepsi na JIP, u dospělých pacientů s podezřením na bakteriální infekce na pohotovosti a u dětí s podezřením na bakteriální infekci na JIP. V tomto porovnání se úspory nákladů pohybovaly v rozmezí od 368 do 3268 liber. Kromě toho vedla prokalcitoninová léčba ke zlepšení QALY v rozmezí od 0,001 – 0,005. Křivka nákladové efektivity ukázala, že je prokalcitoninová léčba efektivnější u všech populací a nastavení léčby. [23]

Ve studii zabývající se účinností a efektivností nákladů na látky stimulující erytropoézu u léčby rakoviny vyvolané anémií, bylo prohledáno několik databází jako například MEDLINE, Web of Science, atd. Tituly a abstrakty studií byly zkoumány nezávisle na sobě čtyřmi pracovníky a byly testovány pro případné zařazení. Neshody a připomínky byly řešeny formou diskuze. Pro přezkoumání byly vybrány randomizované kontrolované studie, systematické přehledy pro léčbu léky stimulující erytropoézu (epoetinem nebo darbepoetinem) u pacientů s rakovinou vyvolanou anémií. Jako komparátory byly použity nejlepší podpůrná léčba, placebo nebo jiné léky stimulující erytropoézu. Byly hodnoceny výsledky související s anémií nebo malignitou nádoru, HRQoL a nežádoucí účinky. Po shromáždění vhodných údajů pomocí meta-analýzy byl vyvinut empirický ekonomický model, který srovnává léčbu s léky stimulujícími erytropoézu a bez těchto léků. Tento model se skládá ze dvou částí, kdy první část hodnotí krátkodobé náklady a QALY a druhá část vyhodnocuje dlouhodobé QALY. Náklady a přínosy byly diskontovány na 3,5 % ročně. Byly provedeny pravděpodobnostní i jednorozměrné deterministické citlivostní analýzy. [24]

Ve studii zabývající se posouzením nákladové efektivity magnetické rezonance včetně difúzně vážených zobrazení u pacientů s tranzitorní ischemickou atakou (TIA) nebo slabou mrtvicí, byly provedeny systematické přehledy publikovaných i nepublikovaných údajů o prognóze tranzitorní ischemické atace nebo slabé mrtvici. Studie byly získány z databází MEDLINE, zde se hledali záznamy od ledna 1995 do listopadu 2011, EMBASE. Byli také kontaktováni odborníci v oboru a pročteny referenční seznamy všech relevantních článků. Kvalitu dat zajišťovali dva přezkoumávající autoři, kteří nezávisle prováděli extrakci dat a revizi metodické kvality vybraných klinických studií s využitím primárních dokumentů. Dále byly provedeny bodovací metody predikce pro recidivu mrtvice po TIA nebo slabé mrtvici, citlivost specifická CT a MRI, přímé srovnání CT a MRI při TIA nebo slabé mrtvici, náklady na péči při mrtvici a zobrazovací metody. Ve Velké Británii byly dotazovány kliniky pro prevenci mrtvic a zobrazovací služby pro cévní mozkové příhody. Byla namodelována cesta pacientů s podezřením na TIA nebo na menší mrtvici, hodnocení, léčby, časné a pozdní následky příhody (rekurentní cévní mozkové příhody, úmrtí, infarkt myokardu) a modelování zdravotní ekonomiky v horizontu 20 let pro vyhodnocení prevence mrtvice u 1000 pacientů, nákladů QALY. Dále bylo provedeno porovnání nákladů a QALY u reprezentativních vzorků, citlivostní analýza, deterministická a pravděpodobnostní analýza. [25]

Ve studii zabývající se dvoukomorovými kardiostimulátory pro léčbu symptomatické bradykardie kvůli syndromu chorého sinu bez AV bloku byl proveden systematický přehled a ekonomické ohodnocení. Cílem bylo zhodnotit klinickou účinnost a nákladovou efektivnost dvoukomorových kardiostimulátorů ve srovnání s jednokomorovými síňovými kardiostimulátory pro léčbu symptomatické bradykardie u lidí se syndromem chorého sinu bez AV bloku. Zdrojem dat byly databáze MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, HealthTechnology Assessment database, NHS Economic Evaluations Database, kde byly vyhledány studie od počátku do června 2014. Systematický přehled klinické a ekonomické literatury byl proveden v souladu s obecnými zásadami vydanými Centre for Reviews and Dissemination. Zahrnuty byly randomizované kontrolované studie vyhodnocující dvoukomorové a jednokomorové kardiostimulátory a s ekonomickým vyhodnocením. Byla provedena Pair-wise meta-analýza. A Byl vyvinut de novo ekonomický model. Potenciálně vhodné publikace byly hodnoceny samostatně dvěma recenzenty k zařazení nebo vyloučení dle předem stanovených kritérií. Hodnocena byla i kvalita klinických dat a byla zaznamenána s použitím Cochrane Risk of Bias Tool. Výsledky zájmu byly mortalita ze všech příčin, srdeční selhání, fibrilace síní, mrtvice, kognitivní funkce, požadavek na další operaci, nepříznivé účinky implantace kardiostimulátoru a HRQoL. [26]

Studie zabývající se nefarmakologickou léčbou koktání u dětí a dospělých měla za cíl podat zprávu o klinické účinnosti zásahů pro lidi, kteří koktají. Systematický přehled kvantitativní a kvalitativní literatury a názory a postřehy týkající se intervencí pro koktání se realizovaly od srpna 2013 do dubna 2014. Byly prohledány elektronické databáze jako je MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library (včetně The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database a NHS Economic Evaluations Database), PsycINFO, Science Citation Index, Social Science Citation Index, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, ASSIA, Linguistics and Language Behavior Abstracts, Sociological Abstracts a the EPPI Centre. Hledání nebylo omezeno podle jazyka, ale podle bylo omezeno podle data publikace studie (od roku 1990). Data byla získána dvěma recenzenty a ty pak byly kontrolovány týmem a neshody se řešili diskuzí. Kvalita studií se posuzovala pomocí nástrojů založených na stanovených kritériích pro posouzení rizika podjatosti se samostatným nástrojem pro intervenční studie a kvalitativní dokumenty. Výsledky jsou prezentovány pomocí narativní syntézy efektivních studií, tematické syntézy kvalitativních dat a pomocí metasyntéz dvou kontrolních prvků v podobě koncepčního diagramu. [27]

Ve studii zabývající se měřením klinické a nákladové efektivity neinvazivních diagnostických testovacích strategií pro hluboké žilní trombózy byla využita meta-analýza. Vybrané studie byly posouzeny podle schválených kritérií. Souhrnné odhady poměrů citlivosti, specifčnosti a pravděpodobnosti byly získány pro každý test s použitím náhodných vlivů meta-analýzy. Rozhodovací analytický model ke kombinaci odhadů meta-analýzy a odhadů diagnostických výkonů každého algoritmu v teoretické populaci ambulantních pacientů s podezřením na hluboké žilní trombózy. Čistý přínos používání

jednotlivých algoritmů byl odhadnut z hlediska zdravotnických služeb s využitím nákladově užtkové analýzy. Systematický přehled a meta-analýzy byly provedeny za účelem odhadnutí diagnostické přesnosti pro proximální a distální hluboké žilní trombózy u následujících testů: individuální klinické charakteristiky a kompozitní klinické skóre; testy D-dimerů; pletysmografie a reografické metody; sonografie; CT; magnetické rezonance. Cílem bylo identifikovat všechny diagnostické skupiny studií, které porovnávaly příslušné zkoušky k referenčnímu standardu pro hluboké žilní trombózy. Protože se neinvazivní testy staly více rozšířenými a akceptovatelnými jako potenciální referenční standard, několik studií nyní používá venografii jako referenční standard. Z toho důvodu byly rozdílné referenční standardy přijaty pro různé testy. [28]

Ve studii zabývající se klinickou účinností a nákladovou efektivitou transplantací kmenových buněk u léčby akutní leukémie byly použity systematické přehledy a meta-analýzy. Cílem bylo získat přehled nejlepších dostupných důkazů o klinické účinnosti a nákladové efektivnosti transplantace kmenových buněk u léčby akutní leukémie. Zdrojem dat klinické účinnosti byly elektronické databáze včetně MEDLINE, EMBASE a Cochrane Library. Data z těchto databází byla vyhledána od počátku až do prosince 2008 k identifikaci publikovaných systematických přehledů a meta-analýz. Data z Cochrane CENTRAL, MEDLINE, EMBASE and Science Citation Index byly vyhledávány od roku 1997 do března 2009 k identifikaci primárních studií. Data k nákladové efektivnosti z MEDLINE, EMBASE, Database of Abstracts of Reviews of Effects a NHS Economic Evaluation Database byly vyhledány od počátku až do ledna 2009. Proces výběru studií na začátku zahrnoval 402 titulů, z kterého bylo identifikováno 78 relevantních studií, a z nich 15 splňovalo všechna kritéria pro zařazení. Řada studií smíšených populací postrádala kritéria pro zařazení, protože buď nehlásily samostatné výsledky pro akutní leukémii, nebo byly složeny z méně než 70 % sledované populace s akutní leukémií. [29]

3.2 Metoda Monte Carlo

Je to technika používaná v počítačových simulacích. [5] Podstatou simulace je vygenerování velkého počtu situací a následné propočtení zvolených kritérií hodnocení pro každou situaci. Díky tomu lze stanovit rozdělení pravděpodobnosti těchto kritérií i číselné charakteristiky rizika pro jednotlivá posuzovaná kritéria. [30] Toho lze například využít při reprezentování nebo modelování pro určité zdravotní výsledky nebo charakteristiky u jednotlivých pacientů s různými hodnotami. V některých případech jsou náhodné složky přidány k hodnotám známých vstupních proměnných, což umožňuje stanovit účinek kolísání této proměnné na hodnotách výstupní proměnné. [5],[31]

Metodu Monte Carlo lze využít pro různé případy, jako jsou například simulace experimentů, výpočet určitých integrálů a řešení diferenciálních rovnic, řešení systémů lineárních rovnic, atd. Základem je, že chceme stanovit střední hodnotu veličiny, která je výstupem náhodného děje. Data, která vyjdou z počítačového modelu po dostatečném množství simulací, lze zpracovat standardními statistickými metodami, například stanovit směrodatnou odchylku nebo průměr. Tato technika se používá v různých oblastech

finančnictví, řízení projektů, energetiky, výroby, strojírenství, výzkum a vývoje, pojištění a životního prostředí. [32],[33]

Obecně tedy platí, že zahrnuje vytvoření modelu skutečného systému, jenž se chová jako reálný systém (stejně pravděpodobnostní vlastnosti a charakteristiky), obsahuje veškeré podstatné skutečnosti, které nějakým způsobem podstatně ovlivňují reálný systém a následné zkoumání a experimentování jak se model chová. [32]

3.2.1 Využití metody Monte Carlo

Ve studii, kde se zabývali klinickou účinností a náklady na Sugarbaker techniku pro léčbu pseudomyxomu peritonea, byla použita na ekonomické modely simulace metody Monte Carlo. Do systematického přehledu byla zařazena jak neefektivnost nákladů tak i vysoce kvalitní nákladové záznamy. Bylo zjištěno, že jedna studie z USA měla nízkou kvalitu metodiky a nastavení. Tato studie společně s daty celkové ceny ve Velké Británii byly použity pro Monte Carlo simulační model, který odhadoval marginální náklady na provoz operačních služeb poskytovaných při léčbě pseudomyxomu peritonea pomocí Sugarbaker techniky než u standardní léčby. Monte Carlo simulační model nezahrnoval náklady vzniklé při základní specifické službě nebo školení personálu. Výsledky ukázaly, že náklady na jednoho pacienta po dobu nejvýše 5 let by byly asi 9700 liber, se standardní odchylkou přibližně 1300 liber. Studie v USA ukázala desetkrát vyšší náklady. Nicméně dvě studie nemusí být zcela srovnatelné, kvůli rozdílům při poskytování specifických služeb a systému zdravotnictví. Analýza také ukázala, že kolísání kolem střední hodnoty nebylo příliš vysoké. Nejpravděpodobnějším faktorem ovlivňujícím náklady byla délka procedury. [34]

Ve studii zabývající se léčbou orálním naltrexonem jako prevence recidivy u dříve závislých na opioidech a drogách, byl použit rozhodovací analytický model pomocí simulace Monte Carlo. A byl vyvinut model pro srovnání naltrexonu jako přidané terapie a nepodaného naltrexonu. Rozhodovací strom s Monte Carlo simulací byly modelovány po dobu 12 měsíců, protože data pro podporu modelování mimo toto období nebyly k dispozici a důkazy naznačují, že naltrexon se používá zřídka v dlouhodobém horizontu. Model odhaduje náklady z perspektivy zdravotního systému Velké Británie a osobní sociální služby a QALY po dobu 12 měsíců. Náklady a přínosy nebyly diskontovány, protože model hodnotil pouze 12 měsíců. [35]

Ve studii zabývající se metadonem a buprenorfinem pro správu závislosti na opiátech, byl použit rozhodovací strom s Monte Carlo simulačním modelem pro posouzení nákladové efektivity buprenorfinové udržovací terapie a metadonové udržovací terapie. Retence v léčbě a zneužívání opiátových parametrů bylo pořízeno z meta-analýzy randomizovaných kontrolovaných studií přímým porovnáním flexibilní buprenorfinové udržovací terapie s metadonovou udržovací terapií. Užitečnost byla odvozena ze skupiny představující společenské hledisko. Tento model byl navržen tak, aby odhadoval náklady z pohledu zdravotního systému a osobní sociální služby, výsledky QALY po dobu 1 roku pro tři strategie. [36]

Monte Carlo simulace byla provedena i ve studii zaměřené na vyšetření akutní a chronické bolesti na hrudi v primární péči. Pomocí Monte Carlo simulace bylo provedeno vyhodnocení různých strategií pro posouzení na podezření akutního koronárního syndromu a simulace diskrétních událostí pro vyhodnocení modelu na posouzení podezření na námahovou anginu pectoris. Časový rámec simulace byl 28 dní s využitím DATA-Pro. Model byl kombinací rozhodovacího stromu, který zkoumal výkonnost jednotlivých diagnostických strategií a souvislosti mezi účinností trombolytické léčby a časovou prodlevou od začátku bolesti. [37]

Simulace Monte Carlo byla použita ve studii o nákladové efektivnosti o testovacích strategiích diabetu 2. typu. Cílem této studie bylo odhadnout a porovnat nákladovou efektivitu screeningu diabetu 2. typu pomocí testu na glykovaný hemoglobin a testu na glykémii na lačno. Kromě toho se pro srovnání použily testy na náhodnou glykémii kapilární krve a neinvazivního skóre rizik u osob, kterým by měl být proveden test na glykovaný hemoglobin a test na glykémii na lačno. Metoda Monte Carlo byla použita pro postup odběru vzorků pro stanovení individuálního příjmu a screeningových výsledků. U každého jednotlivce v modelu náhodného odběru vzorků bylo stanoveno, zda daná osoba přijímá nabídku na krevní testy, které byly založeny na důkazech a předpokladech pro pravděpodobnost příjmu. V případě, že byl stochastický screening výsledků v modelu s vysokým rizikem diabetu, byly dále vybrané vzorky použity pro určení, zda by daná osoba přijmula nabídku intenzivního životního zákroku pro snížení rizika vzniku diabetu. V modelu u žádného jednotlivce nebyla použita stejná náhodná čísla vzorků v celém rozsahu strategií, aby se zabránilo zaujatosti vzorkování. [38]

Metoda Monte Carlo byla použita ve studii zabývající se systematickým přehledem a ekonomickým hodnocením statinů v prevenci srdečních příhod. Cílem této práce bylo zhodnotit klinickou účinnost a nákladovou efektivitu statinů pro primární a sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod u dospělých s ischemickou chorobou srdeční nebo s rizikem vzniku ischemické choroby srdeční. Byl proveden přehled veškeré literatury týkající se klinické účinnosti statinů při prevenci srdečních příhod, který sloužil k identifikaci a vyhodnocení studií zkoumající nákladovou efektivitu statinů při prevenci ICHS ve Velké Británii. Byl zde využit i Markovův model pro náklady a zdravotní následky spojené s dobou léčby statiny. Náklady zdravotních stavů byly založeny na přehledu publikovaných nejnovějších a příslušných důkazů. Odhady užiteků pro zdravotní stavy v rámci modelu byly získány z literární rešerše. U užiteků celkové populace se předpokládalo, že se liší podle věku. Vstupním parametrem bylo přiděleno rozdělení podle pravděpodobnosti, aby odrážely jejich nepřesnost a simulace Monte Carlo byla provedena k reprodukci této nejistoty ve výsledcích. Výsledky byly prezentovány v hodnotách QALY pro primární a sekundární prevenci ICHS. [39]

Ve studii zabývající se sonografií močového měchýře pro diagnostiku detruzoru byla provedena zkouška přesnosti studie a ekonomické hodnocení. Cílem studie bylo odhadnout spolehlivost, přesnost a reprodukovatelnost, přijatelnou tloušťku stěny močového měchýře u žen s nadměrnou aktivitou močového měchýře pomocí

ultrasonografie v diagnostice nadměrné aktivity detruzoru. Deterministické a pravděpodobnostní analýzy citlivosti byly prováděny přezkoumáním účinků inherentních nejistot v odhadech parametrů na modelových výsledcích. I když deterministické analýzy citlivosti by mohly být užitečné pro identifikaci, které vstupy modelu jsou důležité pro rozhodování, nebo jaké prahové hodnoty, komplexní zastoupení by mohly být získány provedením pravděpodobnostní analýzy citlivosti, ve které je nejistota kolem parametru reprezentována s pravděpodobnostním rozdělením. Pravděpodobnostní analýza citlivosti s použitím 10000 náhodnými opakováními čerpá z těchto rozdělení a simulace Monte Carlo poskytuje údaje o tom, jaké změny parametrů modelu vedou ke změně získaných výsledků. Výstupy ze simulace Monte Carlo se použily jako průměrné odhady. Vzhledem ke stupni překrytí u získaných výsledků z různých strategií pak bylo zřejmé, která diagnostická strategie je optimální. [40]

Monte Carlo simulace byla využita i ve studii zabývající se hodnotami z hybridního PET/CT v předoperačním stagingu kolorektálního karcinomu, kde byl vytvořen systematický přehled a ekonomické hodnocení. Cílem bylo zjistit, zda bylo či nikoli hybridní PET/CT nákladově efektivní jako přidaný test ve srovnání s běžně používanými zobrazovacími metodami pro předoperační staging u pacientů s primárním, recidivujícím a metastazujícím kolorektálním karcinomem. Analytické řešení pravděpodobnostních modelů bylo provedeno pomocí Monte Carlo simulace, a zabývalo se otázkami: 1. zda bylo PET/CT nákladově efektivní jako přidaný test na předoperační staging kolorektálního karcinomu ve srovnání s alternativními metodami; 2. V kterých skupinách pacientů (primární karcinom konečníku, primární rakovina střeva, recidiva rektálního karcinomu, recidiva rakoviny střeva, metastazující onemocnění) byla nákladová efektivita větší; 3. za jakých okolností bylo pravděpodobné, že byla nákladově efektivnější. Každý model byl analyzován pravděpodobnostně, pomocí simulace Monte Carlo a byly určeny očekávané náklady, výsledky (správná diagnóza a QALY) a efektivita nákladů (náklady na správnou diagnózu a získané náklady na QALY). Simulace Monte Carlo zahrnoval 2000 iterací pro každý model. [41]

Simulace Monte Carlo byla také využita ve studii zaměřené na systematický přehled a ekonomický model klinické účinnosti a nákladové efektivity docetaxelu v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem k léčbě hormonálně refrakterního karcinomu prostaty. Byl proveden systematický přehled a ekonomický model, který byl konstruován tak, aby zhodnotil klinickou účinnost a efektivnost nákladů docetaxelu (Taxotere, Sanofi-Aventis) v kombinaci s prednisonem / prednisolonem k léčbě metastazující rakovině prostaty odolné vůči hormonům. Hlavními Komparátory postupu byly zvoleny jiné zavedené režimy chemoterapie a nejlepší podpůrná léčba. Simulace Monte Carlo byla použita pro rozšíření nejistoty ve vstupních parametrech modelu tak, aby výsledky analýzy mohly být prezentovány s jejich nejistotou. Monte Carlo simulace měla 5000 iterací. Model byl spuštěn vícekrát, jednou pro hlavní analýzu a poté na řadu alternativních senzitivních analýz pro uvažované alternativní předpoklady týkající se diskontní sazby a odhadované kvality života. [42]

3.3 Markovův model

Markovův model je typ kvantitativního modelování, který zahrnuje stanovený soubor vzájemně se vylučujících a vyčerpávajících stavů, pro které existuje pravděpodobnost přechodu z jednoho stavu do druhého (včetně setrvání ve stejném stavu). Pro tento model je typické, že stavy mají jednotné časové úseky a přechodové pravděpodobnosti zůstávají konstantní v průběhu času. [5]

Markovův model zahrnuje konečný počet zdravotních stavů, kterými pacient může projít v průběhu určité doby. Podstatou toho je, že pacient se v konkrétní době (v každém cyklu) bude vždy nacházet v jednom z těchto zdravotních stavů. Mezi každým cyklem se pacient může přesunout z jednoho zdravotního stavu do jiného. Pravděpodobnost tohoto posunu je dána pravděpodobností přechodu. Markovovy modely jsou vhodné v případech, kdy je nemoc nebo léčba charakterizována opakováním stavů nemoci nebo algoritmu léčby, např. u dialyzovaných pacientů, kdy mohou pacienti podstupovat hemodialýzu po několika cyklech/obdobích, a pak přejít např. na peritoneální dialýzu, postoupit transplantaci nebo nakonec zemřít. [5],[43]

Markovovy modely jsou užitečné, když rozhodovací problém zahrnuje riziko, které je kontinuální v průběhu času a kdy je důležité načasování událostí, a když se důležité události mohou stát více než jednou. Reprezentovat takové klinické nastavení pomocí obvyklých rozhodovacích stromů je obtížné a může vyžadovat nerealistické předpoklady zjednodušení. Markov modely předpokládají, že pacient je vždy v jednom z konečného počtu diskrétních zdravotních stavů, tzv. Markovovy stavy. Markovův model může být hodnocen maticovou algebrou jako kohortová simulace nebo jako simulace Monte Carlo. Novější reprezentace Markovova modelu, stromu Markovova cyklu, používá stromovou reprezentaci klinických příhod a může být vyhodnocena jako kohortová simulace nebo jako simulace Monte Carlo. Schopnost Markovova modelu reprezentovat opakující se události a časovou závislost obou pravděpodobností a užití umožňuje přesnější reprezentaci klinických podmínek, které se týkají těchto otázek. [44]

3.3.1 Použití Markovova modelu

Ve studii zabývající se posouzením nákladové efektivity magnetické rezonance včetně difúzně vážených zobrazení u pacientů s tranzitorní ischemickou atakou nebo slabou mrtvicí, byl rozhodovací analytický model konstruován tak, aby zkoumal nákladovou efektivitu zobrazování pomocí MRI ve srovnání s CT pro diagnostiku a sekundární prevenci mrtvice u pacientů s podezřením na tranzitorní ischemickou ataku nebo slabou mrtvicí. Počáteční diagnostické cesty byly modelovány pomocí rozhodovacího stromu, zatímco Markovovy modely byly použity na konci uzlů rozhodovacího stromu k simulaci průběžných nákladů na léčbu a rizika recidivy ischemické mrtvice, infarktu myokardu, hemoragické mrtvice nebo úmrtí v průběhu času. Riziko recidivy cévní mozkové příhody bylo stanoveno řadou faktorů včetně typu počátečních událostí, ABCD skóre, stupněm stenózy karotidy a odpovídající diagnostiky a léčby. Modelování zahrnovalo náklady spojené s diagnózou a následnou realizací sekundární prevence, jakož i

náklady spojené s rekurentní mrtvicí a infarktem myokardu. Dále byly Markovovy modely použity pro modelování dlouhodobějších výsledků, kdy jeden byl pro ischemickou cévní mozkovou příhodu představující úroveň karotické stenózy, další pro hemoragické mrtvice a poslední pro napodobení mrtvice. Ve všech třech modelech se předpokládalo, že všichni pacienti by začínali bez recidivního stavu. Tyto modely se pak opakují ve variabilní době cyklu, aby simulovaly recidivu mrtvice v průběhu času, což představuje čas od prvních událostí, ABCD skóre a úroveň karotické stenózy. [45]

Ve studii zabývající se dvoukomorovými kardiostimulátory pro léčbu symptomatické bradykardie kvůli syndromu chorého sinu bez atrioventrikulárního bloku byl vyvinut Markovův model pro hodnocení nákladové efektivity dvoukomorového kardiostimulátoru oproti jednodokomorovému kardiostimulátoru u osob se syndromem chorého sinu bez atrioventrikulárního bloku. Tento model využívá měsíční délku cyklu s časovým horizontem 10 let. Analýzy byly provedeny z hlediska NHS a Personal Social Services s náklady a přínosy se slevou 3,5 % ročně. Výstupy modelu byly označeny jako ICER. Model se skládal ze čtyř zdravotních stavů (dobrý, první mrtvice, druhá mrtvice a smrt). Pacienti bez anamnézy cévní mozkové příhody vstoupili do modelu do zdravotního stavu „dobrý“, zatímco pacienti s anamnézou cévní mozkové příhody vstoupili do modelu do zdravotního stavu „první mrtvice“. [46]

Ve studii zabývající se prevencí žilní trombózy po operaci pomocí kompresních punčoch byl vytvořen dvoustupňový model pro přezkoumání efektivnosti nákladů u žilního tromboembolismu. Počáteční období žilního tromboembolismu bylo modelováno pro akutní dobu (14 po operaci) pomocí rozhodovacího stromu a dlouhodobé následky žilní tromboembolie (90 dní po operaci a více) byly modelovány pomocí Markovova modelu. Odhad relativního účinku použitého v modelu pochází ze systematického hledání sítě meta-analýz. Markovův model se skládá ze sedmi zdravotních stavů: dobrý, smrt, postižený (intrakraniální krvácení), neléčená žilní tromboembolie, léčená žilní tromboembolie, lehký posttrombotický syndrom, těžký posttrombotický syndrom. [47]

Ve studii zabývající se tumor nekrotizujícími inhibitory faktoru alfa pro ankylozující spondylitidu a neradigrafickou axiální spondylartritidu byl vytvořen model nákladové efektivnosti. Skládal se z krátkodobého rozhodovacího stromu reprezentujícího dvojité zaslepené období zkoušek (12-24 týdnů) a dlouhodobějšího Markovova modelu pro odhad následné progresy. Markovův model zahrnoval tři stavy: „bez léčby“, „léčba“, „smrt“. Markovův model měl délku cyklu 12 týdnů a časový horizont 20 let. [48]

Ve studii zaměřené na klinickou účinnost a efektivitu otevřených plastik jednostranné tříselné kýly, byl použit pravděpodobnostní Markovův model. Ten byl vyvinut pomocí software TreeAge Pro™ 2014 pro odhad očekávaných hodnot nákladů z hlediska národního zdravotnického systému a pro měřené výsledky QALY v časovém horizontu 25 let. Byl také použit k posouzení relativní účinnosti otevřené peritoneální plastiky kýly oproti plastice dle Lichtensteina. Model zahrnoval údaje ze systematického přehledu klinických projevů a porovnával pooperační výskyt chronické bolesti, chronickou necitlivost, komplikace a recidivy. Vzhledem k chronické povaze tříselné kýly a potenciálu

pro rozvoj chronických problémů po chirurgickém zákroku je považován za nejvhodnější Markovův model přechodných stavů pro odhad dlouhodobějších nákladů zdravotních výsledků. Model byl založen na předpokladu, že je pacient průměrný muž s primární tríselnou kýlou ve věku 58 let postupující přes zdravotní stavy modelu v 3 měsíčních cyklech v časovém horizontu 25 let. Struktura Markovova modelu umožňuje řízeným způsobem pohyb pacientů mezi jednotlivými vzájemně se vylučujícími zdravotními stavy v průběhu času. Pacienti po plastice primární tríselné kýly mohou tedy vstoupit do jednoho z následujících zdravotních stavů: zotavení z operace bez dalších krátkodobých následků, rozvoj krátkodobých komplikací (během prvních 3 měsíců), rozvoj chronické bolesti nebo znecitlivění, recidiva, úmrtí přirozenou smrtí. Přechody mohou nastat v průběhu 5 let, pro které existují nejlepší dostupné údaje. Za tímto bodem pro časový horizont modelu 25 let se předpokládá, že nejsou žádné komplikace nebo nastala smrt z přirozených příčin. [49]

Markovův model byl použit ve studii zabývající se nákladovou efektivitou a diagnostickými užitky selektivní blokády nervových kořenů u pacientů určených pro bederní dekompresní chirurgii. Cílem studie bylo určit diagnostickou přesnost selektivní blokády nervových kořenů v dolní části zad s vyzařující bolestí do dolních končetin, posoudit zda se liší přesnost podle podskupin pacientů, revizi nežádoucích událostí při injektáži a hodnocení nákladové efektivity selektivní blokády nervových kořenů. Byl vytvořen systematický přehled studií hodnotících přesnost selektivní blokády nervových kořenů nebo nežádoucí události u pacientů s bolestí v dolní části zad a příznaky v dolních končetinách pro diagnózu bederní radikulopatie. Byly použity náhodné účinky z meta-analýzy pro přesnost dat. Rozhodovací strom a Markovovy modely byly vyvinuty tak, aby kombinovaly výsledky systematického přehledu s informacemi o nákladech a výsledcích chirurgické a nechirurgické péče. Odhadovaly dodatečné náklady a účinky při přidání selektivní blokády nervových kořenů k diagnostickému vyšetření při podezření na lumbální radikulopatii. Účinnost a náklady po chirurgické léčbě a konzervativní péči byly převzaty z randomizované kontrolované studie. Důkazy o dalších parametrech modelu byly převzaty z lékařské literatury a běžných datových zdrojů. Byly vyvinuty dva modely pro odhad přírůstků nákladů na QALY u pacientů s podezřením na jedno a dvou úroňové komprese nervových kořenů. [50]

Ve studii zaměřené na klinickou účinnost a nákladovou efektivitu technologií používaných k zobrazení záchvatů u lidí s refrakterní epilepsií, u kterých se předpokládá podstoupení chirurgického zákroku, byl vytvořen systematický přehled a rozhodovací analytický model. Byl vytvořen krátkodobý model pomocí rozhodovacího stromu a dlouhodobý Markovův model. Krátkodobý model odráží krátkodobé klinické výsledky a nežádoucí účinky spojené se třemi zvolenými strategiemi (1. nejsou prováděny žádné další testy, 2. je prováděno vyšetření pomocí PET, a pokud výsledek vyšetření nevede k rozhodnutí, zda podstoupit operaci, pak pacientovi není prováděno další vyšetření, 3. je prováděno vyšetření pomocí PET a pokud výsledek vyšetření nevede k rozhodnutí, zda podstoupit operaci, je pacientovi nabídnuta invazivní elektroencefalografie. Pro účely krátkodobého modelu se předpokládalo časové rozpětí 1 rok u všech tří strategií. Dlouhodobý Markovův model si klade za cíl charakterizovat dlouhodobou prognózu pro

pacienty opouštějící krátkodobý model s odezněním záchvatů po dobu jednoho roku od podání léčby nebo se záchvaty v rámci daného roku. Zobrazení strategií umožňuje identifikaci pacientů, kteří jsou vhodní pro chirurgickou léčbu. Důležitým faktorem při hodnocení dlouhodobé prognózy bylo, zda pacienti měli záchvaty a zda se léčili antiepileptikama. Dlouhodobý model byl z velké části založen na dříve publikované studii, kde byl použit model rozhodování, včetně dlouhodobého Markovova modelu, pro odhad očekávané délky života, kvalitou života po chirurgickém zákroku a lékařského vedení pro pacienty s refrakterní epilepsií. [51]

Markovův model byl využit ve studii, kde se zabývali systematickým přehledem a ekonomickým modelem klinické účinnosti a nákladovou efektivností intervencí pro prevenci u lidí s bipolární poruchou. Systematický přehled byl proveden pro klinickou a ekonomickou efektivnost léčby. Dále byl vytvořen ekonomický model procedur pro prevenci recidivy bipolární poruchy. Markovův model byl vytvořen za účelem odhadu nákladů a přínosů spojených s každou ze čtyř alternativních strategií (léčba pomocí tří různých farmakologických přípravků a placebo) v časovém horizontu 5 let s použitím ročních cyklů. Hypotetické skupiny pacientů s bipolární poruchou začínaly ve stabilním stavu a dostávaly jeden ze tří farmakologických přípravků nebo placebo. V průběhu ročního cyklu pacienti buď zůstali v neakutním stabilním stavu, nebo došlo k relapsu s maniakálním nebo depresivním obdobím. Předpokládalo se, že akutní období nastane v polovině roku, pokud pacient dostává farmakologickou léčbu a ve třetím měsíci pokud dostává placebo. Po odeznění akutního období se pacienti vraceli do původního stabilního stavu. Pacienti by také mohli zemřít během udržovací fáze v důsledku sebevraždy. Parametry modelu byly založeny na údajích získaných z literatury, znaleckých posudků a předpokladů autorů. Například zatímco klinická účinnost alternativních strategií v prevenci relapsu byla pořízena převážně z randomizovaných klinických studií, využívání zdrojů bylo odhadnuto na základě znaleckého posudku Guideline Development Group, vzhledem k nedostatku dříve publikovaných důkazů o využití zdrojů. [52]

Ve studii zabývající se účinky antivirové léčby u pacientů s mírnou chronickou hepatitidou C byla vytvořena randomizovaná kontrolovaná studie a ekonomické hodnocení této léčby. Multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná a nezaslepená studie hodnotila účinnost kombinované terapie. V Markovově modelu byly údaje o účinnosti použity v kombinaci s údaji o přechodových pravděpodobnostech, náklady a HRQoL, aby bylo možno porovnat celoživotní nákladovou efektivitu na intervenci. Provádění analýzy nákladové efektivity u hepatitidy C nebylo lehké, protože pacienti mohou postupovat několika fázemi onemocnění v delším časovém horizontu. Údaje z randomizované kontrolované studie nebyly dostatečné, a to především proto, že následná kontrolní období byla příliš krátká pro zachycení rozdílových nákladů a přínosů spojených s antivirovou terapií. Pro vyřešení problému ekonomického posouzení u hepatitidy C byly použity Markovovy modely rozšiřující údaje o účinnosti z randomizované kontrolované studie a vyhodnocují nákladovou efektivitu nových antivirových terapií v delším časovém horizontu. Modely nejsou založeny na empiricky odhadovaných pravděpodobnostech přechodu, ty byly odhadnuty na základě zveřejněných rychlostí progresu onemocnění.

Progrese z literatury se velmi lišila a volba, která data budou použita pro odhad pravděpodobností, byla zásadní pro vývoj Markovova modelu v této oblasti. Pro model mírného onemocnění byla zvláště důležitá volba přechodových pravděpodobností na postup v časných stádiích onemocnění. U raných přechodových pravděpodobností byly uvedeny nové odhady pravděpodobností přechodu na základě dat ve Velké Británii. [53]

Ve studii zabývající se domácím telemonitoringem nebo podpůrnými aplikacemi v telefonech u pacientů se srdečním selháním byl proveden systematický přehled a ekonomické hodnocení. Systematický přehled a meta-analýzy u klinických důkazů se provádějí za použití standardních metod. Markovův model byl vyvinut s cílem posoudit nákladovou efektivitu různých dálkových monitorování v porovnání s obvyklou péčí o pacienty se srdečním selháním. Zásahy při dálkovém monitorování zahrnovaly v ceně 1. dálkovou telefonickou podporu zprostředkovanou cestou člověk – stroj, 2. dálkovou telefonickou podporu zprostředkovanou cestou člověk – člověk, 3. telemonitoring během úředních hodin v porovnání s obvyklou péčí (4.). Vzhledem k různorodosti mezi běžnou péčí a dálkovým monitorováním byly provedeny intervenčních výkonů a analýzou nákladové efektivity pomocí několika scénářů s pořizovací cenou. Bottom-up kalkulační metody byly použity pro odhad nákladů na těchto scénářích a byly navrženy tak, aby odrážely obvyklou péči různé konfigurace systému dálkového monitorování, které jsou k dispozici ve Velké Británii. Pro každou strategii domácího monitorování byly vytvořeny scénáře se základními, vyššími a nižšími náklady. Zatímco pro běžnou péči byly vyvinuty scénáře se základními a vyššími náklady. [54]

3.4 Rozhodovací analýza

Rozhodovací analýza je systematickým přístupem k řešení rozhodovacích problémů, v nichž musíme pracovat s nejistotou. Zahrnuje modelování sekvencí nebo cest z více možných strategií, například diagnostika a léčba pro konkrétní klinický problém, a určit která je optimální. Je založena na dostupných odhadech (od odborníků, z literatury) a pravděpodobností, že by nějaké události a výstupy mohly nastat a hodnoty z výstupů, které by plynuly z každé strategie. [5]

Rozhodovací modely se často uvádějí v podobě tzv. rozhodovacích stromů, kde se větví na jednotlivé kroky, u kterých jsou uvedeny hodnoty výsledků s jejich pravděpodobností. Při navrhování a provádění rozhodovacích analýz mohou být použity různé programy, což představuje různě složité strategie, rozsah citlivostní analýzy a další kvantitativní faktory. [5]

3.5 Bayesovské klinické studie

Je to typ adaptivní studie, která umožňuje hodnocení výsledků v průběhu pokusu a případně ho modifikovat, a tím dospět k výsledkům efektivněji. Modifikace v průběhu studií mohou zahrnovat například změnu poměru randomizace u léčby ruky a

upřednostňovat terapii, která je efektivnější. Přidáním nebo odebráním terapie se změni zaznamenávané charakteristiky a zaměří se na podskupiny pacientů, kteří jsou vhodnými respondenty. Tím, že dojde ke zpomalení nebo zastavení zaznamenávání nevhodných charakteristik se zlepšují výsledky efektivnosti léčby. Bayesovské klinické studie jsou založeny na Bayesovské statistice. [5]

Bayesovské statistické metody jsou stále více používány v klinickém výzkumu, protože Bayesův přístup je ideální pro přizpůsobení se informacím, které vzejdou v průběhu studií. Hromadící se výsledky mohou být posouzeny kdykoliv, včetně neustálé možnosti upravení designu procesu, například zpomalení nebo rozšíření nárůstu, nerovnovážná randomizace upřednostňující výkonnější terapii, odstranění nebo přidání léčebných ramen, měnící se zkušební populaci zaměřenou na podskupinu pacientů, kteří lépe reagovali na experimentální terapii. Bayesovské analýzy používají dostupné informace o patientských výsledcích, včetně biomarkerů, které shromažďují data naznačující, že by mohly mít souvislost s klinickými výsledky. Umožňují také využití historických informací a syntézu výsledků příslušných zkoušek. [55]

Bayesovská statistika je větev moderní statistiky, která pracuje s podmíněnými pravděpodobnostmi a dovoluje zpřesňovat pravděpodobnost výchozí hypotézy, jak se objevují další relevantní skutečnosti. Jádrem jejího matematického aparátu je Bayesova věta. Zatímco klasická statistika stanoví pravděpodobnost nějaké události na základě známých faktů z minulosti, bayesovská statistika se užívá tam, kde to není možné. [56]

3.6 Klinické výstupy

Ve studii, kde testovali viskoelasticitu bodu péče pro pomoc při diagnóze, řízení a monitorování hemostázy, byl použit systematický přehled a analýza nákladové efektivity. Pacienti se závažným krvácením obvykle potřebují transfúzi popřípadě (re)operaci. Transfúze červených krvinek je nezávisle spojena s vyšším rizikem infekce, morbidit, zvýšením hospitalizace a mortality. Instituce, jako ROTEM, TEG, Sonoclot, jsou zařízení pro viskoelastický bod péče, používající tromboelastometry k testování hemostázy krve. Mají řadu výhod ve srovnání se standardními laboratorními testy, například poskytují výsledek mnohem rychleji, jsou schopni identifikovat jaká část procesu srážení krve je narušena, poskytovat informace o vytváření sraženiny v průběhu času a fibrinolýzy. Cílem bylo posoudit klinickou účinnost a nákladovou efektivnost viskoelastických zařízení při pomoci diagnózy, řízení a monitorování poruch hemostázy v průběhu a po operaci srdce, traumatické koagulopatie a poporodního krvácení. V šestnácti databázích byly vybrány vhodné studie do prosince 2013. Následně byly randomizované kontrolované studie testovány na kvalitu pomocí Cochrane Risk of Bias tool. Pro randomizované kontrolované studie bylo odhadnuto shrnutí relativních rizik pomocí modelů náhodných efektů. Pro predikci studií byl vybrán odds ratio jako primární odhad efektu. Zdravotně-ekonomické analýzy uvažovaly náklady a QALY z institucí (ROTEM, TEG, Sonoclot) ve srovnání se

standardními laboratorními testy u kardiochirurgických a trauma pacientů. Byl použit rozhodovací strom, který bral v úvahu krátkodobé komplikace a dlouhodobé nežádoucí účinky transfúze, v časovém horizontu jednoho roku. Klinickými výstupy byly transfúze různých derivátů krve, krvácení, re-operace, stanovení chirurgického zdroje krvácení u re-operace, nežádoucí účinky a úmrtnost. [57]

Studie zabývající se ablativní terapií u lidí s lokalizovaným karcinomem prostaty použila systematickou rešerši a ekonomické vyhodnocení. U tohoto onemocnění jsou aktivní léčby účinné, ale mají významné vedlejší účinky. Minimálně invazivní léčba ničí část nebo celou prostatu může být stejně účinná a způsobuje méně vedlejších účinků za přijatelnou cenu. Do těchto terapií zahrnujeme mezi jinými kryoterapii, fokuzovaný ultrazvuk s vysokou intenzitou a brachyterapii. Cílem studie bylo určit relativní klinickou účinnost a nákladovou efektivitu ablativních terapií. Porovnávaly se radikální prostatektomie, zevní radioterapie, aktivní sledování primární léčby lokalizovaného karcinomu prostaty s komparátorem, kterým byla radikální prostatektomie pro záchrannou léčbu lokalizovaného karcinomu prostaty, který se vracel po počáteční léčbě zevní radioterapií. Zdrojem dat byly databáze, jako například MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, HTA a další. Náklady byly získány ze zdrojů NHS. Důkazy byly čerpány z randomizovaných kontrolovaných studií, nerandomizovaných kontrolovaných studií a z případových řad pouze pro ablativní postupy u lidí s lokalizovaným karcinomem prostaty. Pro primární léčbu ablativní terapie byly vybrány kryoterapie, fokuzovaný ultrazvuk s vysokou intenzitou, brachyterapie a další ablativní terapie. Komparátorem bylo aktivní sledování, radikální prostatektomie a zevní radioterapie. Pro záchrannou léčbu ablativní terapie byly vybrány kryoterapie a fokuzovaný ultrazvuk s vysokou intenzitou a komparátorem byla radikální prostatektomie. Klinickými výstupy byly nepříznivé účinky na funkčnost (urinární funkčnost – inkontinence, sexuální funkčnost – erekce, střevní funkčnost) a komplikace (dysurie, retence moči, zúžení močové trubice, rektální bolest a krvácení). [58]

Ve studii zabývající se karcinomem prsu, kde byla použita adjuvantní radioterapie k chirurgickému odnětí prsu. Počáteční léčba časného karcinomu prsu je obvykle operace, kdy je zachován jeden prs nebo je provedena úplná mastektomie. Standardní péčí po odnětí jednoho nebo obou prsů je zevní radioterapie. Potenciální alternativou však může být intraoperační radioterapie (INTRABEAM systém), kdy je během chirurgického zákroku do tkáně v blízkosti resekční dutiny dodána potřebná dávka. Byly použity elektronické databáze, jako třeba MEDLINE, EMBASE a The Cochrane Library, ve kterých byly vyhledány všechny případy v anglickém jazyce do března 2014. Byly vyhledány bibliografické články, systematická hodnocení, klinická doporučení a návrhy od výrobců. Byly provedeny systematické hodnocení klinické účinnosti, HRQoL a nákladová efektivita. Dva nezávislí recenzenti zkoumali tituly a abstrakty zda jsou vhodné. Jeden recenzent aplikoval kritéria pro zařazení na plné texty získaných dokumentů a druhý to kontroloval. Extrakce dat a hodnocení kvality byly provedeny jedním recenzentem a kontrolovány druhým, rozdíly v názorech se řešily formou diskuze v každé fázi. Zárok pomocí INTRABEAM systému, který byl komparátorem k zevní radioterapii a studijní

návrhy byly brány z randomizovaných kontrolovaných studií. Pokud byly randomizované kontrolované studie neúplné (například chyběly data o výsledcích zájmu), mohly být brány v potaz i kontrolované klinické studie. Cena užitku byla stanovena pomocí rozhodovacího – analytického modelu, který byl vyvinut tak, aby odhadnul náklady, výhody a nákladovou efektivnost INTRABEAM techniky v porovnání se zevní radioterapií u včasné operabilního karcinomu prsu. Klinickými výstupy byly zvoleny lokální recidiva, lokální toxicita a morbidita (komplikace), celkové přežití, přetrvávající bolesti, toxicita, kvalita života a kosmetické výsledky. [59]

Ve studii, kde se zabývali klinickou účinností a nákladovou efektivitou u diagnostiky rakoviny prostaty byl použit systematický přehled a ekonomické hodnocení. Neexistuje jediný konečný test pro detekci rakoviny prostaty. Běžně se používá biopsie pro získání vzorků tkání prostaty a následné histopatologické vyšetření tohoto vzorku. Někdy je však nezbytné pro získání diagnózy provést opakovanou biopsii. PROGENSA® test na prostatický rakovinový antigen 3 (PCA3) a prostatický zdravotní index jsou dva nové testy, které jsou navrženy tak, aby pomáhaly klinickým lékařům při rozhodování, zda doporučit opakování biopsie. Cílem studie bylo zhodnotit klinickou účinnost a nákladovou efektivitu testu PAC3 a prostatického zdravotního indexu v diagnostice rakoviny prostaty. Data, od roku 2000 do května 2014, byla získána z publikačních databází a zkušebních registrů včetně MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, ISI Web of Science, Medion, Aggressive Research Intelligence Facility database, ClinicalTrials.gov, International Standard Randomised Controlled Trial Number Register and World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform. Při posuzování klinické účinnosti byly použity tři samostatná systematická hodnocení, a to recenze analytické platnosti, klinická platnost těchto zkoušek a klinická prospěšnost těchto testů. Posouzení nákladové efektivnosti obsahovalo systematickou kontrolu celých ekonomických hodnocení a vývoje z ekonomického modelu de novo. Klinickými výstupy byly nemocnost a úmrtnost z biopsií, nemocnost a úmrtnost na léčbu diagnostikované rakoviny, nežádoucí příhody z falešných výsledků testů včetně z léčby klinicky nevýznamného karcinomu prostaty, HRQoL. [60]

Další studie se zabývala nákladovou efektivností pečovatelské neinvazivní ventilace u pacientů v terminálním stadiu chronické obstrukční pulmonální nemoci (CHOPN). CHOPN je chronické progresivní onemocnění plic, které se vyznačuje ireverzibilní obstrukcí dýchacích cest. Exacerbace je hlavní příčinou morbidity a mortality a představuje značnou zátěž pro systém zdravotní péče. Je prokázán prospěch neinvazivní ventilace v nemocnici u pacientů s akutním zhoršením stavu, ale domácí použití pro stabilnější pacienty s CHOPN je limitováno. Ve Velké Británii se o domácí neinvazivní ventilaci uvažuje ze zdravotně ekonomických důvodů, až po třetí hospitalizaci pro akutní hyperkapnické respirační selhání. Pro zhodnocení klinické účinnosti a nákladové efektivnosti pro domácí neinvazivní ventilaci byl použit systematický přehled a ekonomické hodnocení. Zdrojem dat byly bibliografické databáze, sborníky z konferencí a pokračující zkušební registry do září 2014. Byly použity standardní metody systematického přehledu pro identifikaci relevantní klinické účinnosti a efektivnosti

nákladů u studií hodnotící neinvazivní ventilaci ve srovnání s běžnou péčí nebo porovnávající různé typy neinvazivních ventilací. Riziko zkreslení bylo hodnoceno pomocí Cochrane zásad a relevantních hospodářských kontrolních seznamů. Markovův model byl použit pro srovnání nákladové efektivity domácí neinvazivní ventilace s běžnou péčí ve Velké Británii v období po nemocniční péči a u oddělené více stabilní populace. Primárními klinickými výsledky byly mortalita, zhoršení stavu, kvalita života a nežádoucí události. [61]

3.7 Měření výstupů v oblasti zdraví

Proměnné zdravotních výsledků se používají pro měření bezpečnosti, účinnosti a efektivity zdravotnických technologií. Hlavní kategorie výstupů v oblasti zdraví jsou:

- Mortalita (úmrtnost)
- Morbidita (nemocnost)
- Vedlejší účinky
- Kvalita života
- Spokojenost pacienta
- Funkční stav

Například pro léčení rakoviny může být hlavním výstupem pětileté přežití, pro léčbu ischemické choroby srdeční může být hlavním výstupem výskyt fatálního nebo nefatálního infarktu myokardu a opětovný výskyt příznaků anginy pectoris. Ačkoliv úmrtnost, nemocnost a nežádoucí účinky jsou většinou oblastí největšího zájmu, pro pacienty a ostatní jsou důležité i jiné typy výstupů. Mnoho technologií ovlivňuje v mnoha směrech nejen pacienty, ale i rodinné příslušníky, poskytovatele zdravotní péče, zaměstnavatele a jiné zúčastněné strany, zejména tedy u chronických onemocnění. Tam se pak klade důraz na kvalitu života, funkční stav, spokojenost pacienta a jiné související výstupy. [5]

V klinických a dalších studiích porovnávající alternativní léčby a dopady na zdravotní výstupy ve srovnání s jinou léčbou, lze vyjádřit pomocí různých měření léčebného efektu. Tato měření porovnávají pravděpodobnost daného zdravotnického výsledku v léčené skupině a kontrolní skupině. Například absolutní snížení rizika, odds ratio (poměr šancí), velikost účinku, atd. [5]

3.8 Práce s nejlepšími důkazy

Ve zdravotnictví i v jiných oblastech je nutné dělat kompromisy mezi tím, že se chceme spolehnout na nejvyšší kvalitu důkazů a potřebou získat užitečné poznatky při důkazu nejvyšší kvality, což je ovšem limitováno tím, že nemusí být k dispozici. [5]

Nejlepší důkazy obecně odkazují na důkazy, kterých nejlépe dosahují určitá kritéria kvality pro vnitřní i vnější validity. To odkazuje na zásadu, že touha po rozhodnutí o

základní zdravotní péči a politiky, by neměla být pouze na základě údajů z vysoce kvalitních studií navrhuje vnitřní validitu, ale i použití nejlepších důkazů z dalších studijních návrhů, jsou-li k dispozici. Důkaz o vnitřní platnosti by měl být doplněn o důkazu vnější platnosti, tam kde je to vhodné a zároveň i možné prokázat, že technologie pracuje v reálné praxi. Při stanovování důkazu, ať už pro interní nebo externí validitu, nemusí být k dispozici důkaz z nejkvalitnějších studijních návrhů. Informace z klinických rozhodnutí a politiky zdravotní péče, mohou být pro tyto účely nepraktické, protože se přestaly přezkoumávat důkazy z důvodu absence kvalitních důkazů. Nejlepší důkaz může být tím nejlepším dostupným důkazem, tj. že je v současné době nejlepší důkaz k dispozici a je relevantní pro evidenci otázky zájmu. [5]

Nejlepší důkaz není založen na jediné důkazní hierarchii a není omezen na vnitřní platnosti. I v případech, kde existují vysoce kvalitní důkazy, s vnitřní validitou, s doplňujícími důkazy z dalších studijních návrhů (klinické studie, observační studie využívající data z registrů), může být zapotřebí ještě určit vnější validitu. Tam kde je málo nebo žádné vysoce kvalitních důkazů s vnitřní validitou, může být nutné pracovat s méně kvalitními podklady pro vnitřní platnosti (nerandomizované klinické studie, pozorovací studie, atd.) a zároveň při tom dokumentovat možné formy zaujatosti, které by mohly takové důkazy doprovázet. [5]

Je třeba usilovat o méně kvalitní důkazy tam, kde nejsou k dispozici vysoce kvalitní důkazy. Nicméně to také závisí na zdravotním problému a důkazních otázkách, které jsou předmětem zájmu. Například u vážného zdravotního problému, pro který již byla jedna nebo více technologií osvědčena bezpečnost a účinnost na základě vysoce kvalitních důkazů, tak by i nová technologie měla být založena na vysoce kvalitních důkazech, aby nedošlo k tomu, že nová technologie nahrazující stávající by měla horší zavedenou bezpečnost a účinnost, což by představovalo nepřijatelné riziko pro pacienty, kteří mají dobré výsledky u stávajících technologií. V případě vzácného zdravotního problému, pro které neexistuje účinná léčba, může být obtížné provádět adekvátní randomizované kontrolované studie, mohou být brány jako nejlepší dostupné důkazy i méně kvalitní důkazy o klinicky významném zdravotním přínosu, včetně těch s omezenými údaji o bezpečnosti. Zároveň však musí posuzování důkazů a přiřazení stupně doporučení zůstat objektivní a transparentní. To znamená, že posouzení, které spoléhá na nejlepší dostupné důkazy, nemusí být nutné vysoce kvalitní důkaz, nebo že doporučení na základě posouzení bude silné. [5]

Kritéria pro začlenění nebo vyloučení pro systematické přezkoumání by měla brát v potaz požadované důkazní otázky, které je třeba řešit a stejně tak i znalosti o typech a množství dostupných důkazů, které mohou být stanoveny na základě zkoumání předchozích recenzí a hledání předběžné literatury. I když se zdá, že je studie postavená na vysoce kvalitních důkazech s vysokou vnitřní i vnější validitou, může být nutné sledovat i důkazy nižší kvality. Při absenci takových důkazů, je nutné sledovat nižší kvalitní důkazy. [5]

3.9 Posuzování kvality důkazních materiálů

Systematické hodnocení shromážděných důkazních materiálů, které se týkají konkrétních otázek pro stanovení důkazu. Ačkoliv každý důkazní materiál se může skládat z jednoho typu studií, např. randomizované kontrolované studie mohou zahrnovat studie více návrhů. Od roku 1970 bylo pro posouzení kvality důkazních materiálů použito mnoho přístupů. Patří sem organizace jako je Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group (Balslem 2011), the Cochrane Collaboration (Higgins 2011), the US Agency for Healthcare Research and Quality Evidence-based Practice Centers (AHRQ EPCs) (Berkman 2014), the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM Levels of Evidence Working Group 2011), and the US Preventive Services Task Force (USPSTF) (US Preventive Services Task Force 2008). Podle GRADE Working group více než 70 organizací, včetně mezinárodních spoluprácí, HTA agentury, agentury veřejného zdraví, lékařských odborných společností, atd. podporují a používají GRADE návrhy. [5]

Stále více organizací (které jsou uvedeny výše) zvažují následující typy faktorů, aspektů nebo oblastí při posuzování kvality důkazů:

- Riziko zkreslení
- Přesnost
- Konzistence
- Přímocharost
- Zkreslení publikací (nebo hlášení)
- Rozsah velikosti efektu (léčebného efektu)
- Přítomnost nepřesností, které by snížily pozorovaný efekt
- Velikost odezvy efektu (Dose-response effect)

Riziko zkreslení

Riziko zkreslení se týká ohrožení vnitřní validity, tj. omezení v navrhování a provádění studií, které mohou způsobit některé systematické odchylky v pozorování od skutečného případu (jako například odchylka mezi efektem pozorované léčby a efektem skutečné léčby). Podle množství důkazů se odkazuje na zkreslení celkového nebo kumulativního pozorovaného efektu léčby příslušné skupiny studií, například jak by se dalo z meta-analýzy. Kvalita jednotlivých studií je závislá na kvalitě důkazů, které mohou být předmětem různých typů zkreslení napříč jednotlivými studiemi. Mezi ně patří výběrové zkreslení (včetně nedostatečného přidělení utajení), zaujatost studie, úbytek zaujatosti a detekce zaujatosti. Některé systémy hodnocení kvality důkazních materiálů sestavují souhrnné hodnocení rizik zaujatosti v jednotlivých studiích. [5]

Přesnost

Přesnost se týká jakéhokoliv měření, jako je například střední hodnota odhadovaného léčebného účinku, je odvozena ze souboru pozorování, které mají malou variabilitu. Přesnost je nepřímo úměrná k náhodné chybě. Malá velikost vzorku a několik pozorování obecně rozšiřují interval spolehlivosti kolem odhadovaného efektu. Takže snižují přesnost tohoto odhadu a snižují jakékoliv hodnocení kvality důkazů. Vzhledem k potenciálním zdrojům zkreslení, které mohou zvýšit nebo snížit velikost pozorovaného efektu léčby, přesný odhad nemusí být nutně přesný. Někteří vědci tvrdí, že pokud jsou jednotlivé studie sestaveny do souboru materiálů pro systematické přezkoumání, měla by být přesnost hodnocena nikoliv na úrovni jednotlivých studií, ale když posuzujeme kvalitu důkazních materiálů. To má zamezit dvojímu započtení omezení v přesnosti ze stejného zdroje. [5]

Konzistence

Konzistence se týká studií, jejíž výsledky jsou po dohodě v souboru důkazů. Může být posouzena na základě směru efektu, tedy zda jsou na straně pozitivního nebo negativního vlivu žádného efektu nebo zda je rozsah velikostí dopadů v rámci jedné studie podobný. Jedním z ukazatelů konzistence napříč studiemi u důkazních materiálů je překrývání jejich intervalů spolehlivosti okolo velikosti účinku. Vyšetřovatelé by se měli snažit vysvětlit nesoulad (nebo heterogenitu) výsledků. Například rozporné výsledky mohou vyplývat z důkazních materiálů ze studií různých populací, různých dávek nebo intenzity léčby. Pravděpodobné vysvětlení těchto nekonzistentních výsledků může zahrnovat to, že u podobné skupiny pacientů větší dávka dosahuje většího léčebného efektu léčby nebo určitá dávka má u nemocnějších pacientů větší léčebný účinek než u méně nemocných pacientů. Kvalita důkazních materiálů může být nižší, pokud neexistují žádná věrohodná vysvětlení nekonzistentnosti výsledků. [5]

Přímočarost

Přímočarost má více významů v posuzování kvality důkazních materiálů.

Za prvé, přímočarost se odkazuje na podobnost srovnávaných studií, to znamená, zda jsou dostupné důkazy založeny na „head to head“ (přímém) srovnání intervence a komparátoru zájmu nebo musí spoléhat na jiný základ pro srovnání (přímost srovnání). Například tam kde není žádný přímý důkaz týkající se intervence A proti komparátoru B může být k dispozici pro intervenci A komparátor C a komparátor B proti komparátoru C. To by mohlo poskytnout nepřímý důkaz pro srovnání intervence A a komparátoru B. Tato forma přímočarosti se může zabývat jednotlivými studiemi stejně jako důkazními materiály. [5]

Za druhé, přímočarost odkazuje kolik důkazních materiálů je potřeba spojit u použité intervence na dopad výsledku zájmu (přímočarost výsledků). Například při zjišťování, zda má screeningový test vliv na výsledek zdraví. Jediný důkazní materiál by byl (např. ze

sady podobných kontrolovaných randomizovaných studií) z náhodných pacientů se screeningovým testem, bez screeningu a sledující obě populace prostřednictvím zjištění onemocnění, léčebným rozhodnutím a výsledky zahrnující přímé důkazy. Požadování více důkazních materiálů prokazující každou detekci onemocnění, dopad detekce na léčebné rozhodnutí, dopad léčby na střední výsledky a pak dopad středních výsledků na výsledky zájmu by představovaly nepřímé důkazy. [5]

Za třetí, přímočarost může odkazovat rozsah jakéhokoliv zaměření, obsah individuálních studie nebo skupiny studií odlišujících se od důkazů otázky zájmu. Ačkoliv důkazní otázky obvykle určí většinu nebo všechny prvky PICOTS (pacient, populace, intervence, komparátor, výstup, načasování a stanovení péče) nebo podobné faktory, potenciálně relevantní studie dostupné studie se mohou lišit v jednom nebo více z těchto faktorů. Tento druh přímočarosti odráží vnější validitu důkazů, tj. jak dobře zastupuje dostupné důkazy nebo jak je lze zobecnit na okolnosti zájmu. Některé přístupy hodnocení kvality důkazních materiálů určených k vnější validitě samostatných důkazů, upozorňují na, že se vnější validita může lišit podle uživatele nebo cílové skupiny. Někteří vědci naznačují, že mají-li být jednotlivé studie sestaveny důkazních materiálů k systematickému hodnocení, pak by externí validita měla být hodnocena pouze jednou, tedy při posuzování kvality důkazních materiálů a nikoliv na úrovni jednotlivých studií. [5]

Zkreslení publikací

Zkreslení publikací se odkazuje na nereprezentativní publikace výzkumných zpráv, že nejsou následkem kvalitního výzkumu, ale jiných charakteristik. To zahrnuje tendence výzkumníků a sponzorů uvádět ve studiích především pozitivní výsledky nové intervence, na rozdíl od těch negativních výsledků. Proto jsou také studie s pozitivními výsledky mnohem častější, než ty s negativním výsledkem. Existuje-li důvod domnívat se, že soubor publikovaných studií není reprezentativní ve všech relevantních studiích, je potom účinek hlášené léčby méně důvěryhodný pro důkazní materiály odrážející skutečný účinek léčby, a tím snižuje kvalitu tohoto důkazního materiálu. Možná registrace klinických studií (např. v ClinicalTrials.gov), dodržování pokynů pro vykazování výzkumu a úsilí o vyhledávání příslušných nepublikovaných zpráv má tři přístupy, které slouží ke správě publikační předpojatosti. [5]

Jeden z přístupů ke zjištění možných publikačních zkreslení v systematických přehledech a meta-analýzách je „funnel plot“, tedy graf distribuce hlášených léčebných účinků z jednotlivých studií proti velikosti vzorku ze studií. Tento přístup předpokládá, že uváděné léčebné účinky ve větších studiích budou blíže k průměrnému účinku léčby (odráží větší přesnost), zatímco léčebné účinky uváděné v menších studiích budou rozloženy do větší šíře na obou stranách průměru (odrážejí menší přesnost). „Funnel plot“, který je asymetrický naznačuje, že některé studie, jako ty malé s negativním účinkem, nebyly zveřejněny. Nicméně asymetrie „funnel plot“ není definitivní známkou publikačního zkreslení, asymetrie může vzniknout i z jiných příčin, například nadhodnocení účinků léčby v malých studiích s nízkou metodologickou kvalitou. [5]

Používání pojmů publikační zkreslení a zkreslení hlášení se liší. Například v rámci GRADE se zkreslení hlášení týká selektivních, neúplných nebo jinak rozdílných hlášení závěrů z jednotlivých studií. Další rada pro posuzování kvality důkazních materiálů je použití zkreslení hlášení jako širšího konceptu, včetně publikačního zkreslení a rozdílu hlášení výsledků. The Cochrane Collaboration používá zkreslení hlášení jako širší termín, který zahrnuje nejen publikační zkreslení, ale i časovou prodlevu zkreslení, duplicitní publikační zkreslení, umístění (v kterém časopise) zkreslení, citační zkreslení, jazykové zkreslení a zkreslení výsledku hlášení. [5]

Rozsah velikosti efektu (léčebného efektu)

Rozsah velikosti efektu může zlepšit důvěryhodnost důkazních materiálů, pokud příslušné studie uvádějí účinky léčby, které jsou velké, konzistentní a přesné. Celkové léčebné účinky tohoto typu zvyšují důvěryhodnost tím, že nevznikly pouze na základě potenciálně matoucích faktorů. [5]

Přítomnost zavádějících faktorů, které by snížily pozorovaný efekt

Toto se vztahuje na případy, kdy věrohodné zavádějící faktory nebyly zohledněny ve studijním návrhu nebo analýze, a tudíž by pravděpodobně mohly zmenšit pozorovanou velikost efektu. To znamená, že by se pozorovaný účinek projevoval opačně, než pravý účinek. Takže velikost skutečného efektu je pravděpodobně ještě větší, než velikost pozorovaného účinku. To zvyšuje pravděpodobnost, že existuje skutečný účinek. To by mohlo nastat například v nerandomizovaných kontrolovaných studiích (nebo ve srovnávacích observačních studiích), kdy se porovnává nová léčba se standardní péčí. Jestliže v tomto případě skupina pacientů léčená novou metodou má větší závažnost onemocnění na začátku léčby, než skupina pacientů užívajících standardní léčbu, a přesto má skupina léčená novou metodou lepší výsledky, je pravděpodobné, že skutečný léčebný účinek je dokonce větší než jeho pozorovaný léčebný efekt. [5]

Dose-response effect

Vztahuje se na sdružení v individuálních studiích nebo důkazních materiálech mezi dávkou, dodržováním nebo trváním intervence a velikostí pozorovaného efektu. To znamená, v průběhu jednotlivých studií pacienti obdrželi různé dávky intervence. Pacienti, kteří obdrželi vyšší dávky, také měli vyšší léčebný účinek. Nebo v souboru studií nějaké intervence, v nichž některé studie použili větší dávky než jiné studie, měli také větší léčebný účinek. Dose-response effect zvyšuje důvěru, že pozorovaný léčebný efekt odpovídá skutečnému léčebnému účinku. Dose-response relationships jsou typicky nelineární, dále mohou existovat jen v určitém rozsahu dávek. [5]

Stejně tak je pro posuzování kvality jednotlivých studií, kvality důkazních materiálů důležité odstupňování odděleně každé srovnávané hlavní léčby a hlavních

výsledků. Dokonce při srovnání jedné intervence se standardní léčbou se kvalita důkazních materiálů může lišit v úmrtnosti, morbiditě, různých nežádoucích účinků a kvalitě života. Například přístup GRADE vyžaduje v důkazních materiálech hodnocení odhadovaného účinku pro každý kritický nebo jinak významný výsledek. GRADE také specifikuje, že celkové hodnocení z více odhadů účinků se dělá pouze tehdy, je-li to doporučeno (tj. nikoli jen hodnocení kvality důkazů pro jednotlivé výsledky). [5]

3.10 Citlivostní analýza

Jedná se o důležitou metodu pro kontrolu kvality daného modelu, stejně jako o účinný nástroj pro kontrolu robustnosti a spolehlivosti analýzy. [62]

Citlivostní analýza určuje, jak velký budou mít dopad změny hodnot vstupních parametrů daného modelu na výstupy. Jinými slovy jak daný výstup modelu závisí na vstupních parametrech. Tyto parametry řadí podle jejich významnosti, což je důležité proto, jak budeme postupovat při získávání dodatečných vstupů do modelu, dále pro eliminaci parametrů sledovaných v analýze neurčitosti a také pro zdůvodnění proč se místo složitějších modelů použily jednodušší modely a při tom neztratily požadovanou přesnost výsledků. [62],[63]

3.10.1 Jednocestná citlivostní analýza

Jedná se o nejjednodušší citlivostní analýzu, kterou lze realizovat. Principem jednocestné citlivostní analýzy je to, že se vybere pouze jeden parametr a ten je následně jedenkrát změněn, přičemž se sleduje jaký dopad má tato změna na celkové výsledky modelu. To znamená, že pozorujeme vliv jednoho parametru na celý model. Tuto analýzu lze použít i na jiný parametr, ale musí se tak dít postupně. Vždy se tedy mění pouze jeden parametr a ostatní zůstávají na své původní hodnotě. Jaký parametr se bude měnit, záleží na tom, co chceme na základě této citlivostní analýzy zjistit. Kdybychom chtěli pomocí této citlivostní analýzy zjistit, který parametr nejvíce ovlivňuje výsledky modelu, museli bychom postupně změnit všechny parametry o stejnou hodnotu a pozorovat výsledné hodnoty. Model by byl nejvíce senzitivní k parametru s největším výkyvem. [64],[65]

3.10.2 Vícecestná citlivostní analýza

Tato citlivostní analýza umožňuje sledovat dopady změn na model u dvou a více parametrů. Pokud sledujeme změny dvou parametrů, jedná se o dvoucestnou citlivostní analýzu, což je nejjednodušší vícecestná citlivostní analýza. U těchto dvou parametrů, které jsou měněny v celém jejich rozsahu, pozorujeme a zaznamenáváme jejich změny na výstupech pro každou kombinaci obou parametrů. U dvoucestné citlivostní analýzy je vhodné pro přehlednost a lepší srozumitelnost uspořádat výsledky do matice. Obdobně bychom postupovali i například u třicestné citlivostní analýzy. S přibýváním sledovaných parametrů však roste obtížnost a komplexnost analýzy. Tomu se lze vyhnout použitím tzv. extrémní citlivostní analýzy, která kombinuje hodnoty pouze v jejich extrémních

hodnotách, čímž dostaneme méně dat ke zpracování a zároveň zůstanou zachovány nejhorší a nejlepší varianty, které by mohly nastat. [5],[64]

4 Návrh postupu

Před tím, než bylo možné provést samotné sestavení postupu výběru vhodné metody pro využití klinických outcomes u zdravotnické techniky, bylo nutné ještě doplnit několik dalších studií, kde se tyto metody využívali pro klinické outcomes u konkrétní zdravotnickou techniky. U každé z vybraných metod byly dopsány další tři studie a vypsány jaké klinické outcomes byly vybrány u dané zdravotnické techniky.

4.1 Meta-analýza

Ve studii zabývající se minimálně invazivními technikami při léčbě křečových žil byla meta-analýza ke zhodnocení klinické účinnosti těchto metod. Přezkoumání klinických důkazů bylo provedeno v souladu s obecnými zásadami doporučenými v prohlášeních o prioritních výkazech pro systematické přezkoumání a meta-analýzy. Jednotkou hodnocení byl jeden systém v jedné noze, takže přítomnost refluxu v neošetřených žilách v léčené končetině byla považována za recidivu. Výsledky přezkoumání klinické účinnosti zahrnovaly:

- Neúspěch postupu – postup nebyl úplný nebo nebylo dosaženo okluze nebo obliterace
- Recidiva – přítomnost refluxu, rekanalizace nebo nové křečové žíly v léčené končetině diagnostikované duplexním ultrazvukem
- Symptomatická recidiva – pacient se symptomy křečových žil, jejichž diagnóze je potvrzena duplexním ultrazvukem
- Klinické příznaky měřené pomocí venózního skóre žilní závažnosti (včetně edému bolesti, zánětu a hyperpigmentace)
- Bolest
- Čas návratu do práce nebo normální činnosti
- Pooperační komplikace – ty mohou zahrnovat, ale neomezuji se na následující komplikace: poškození nervů, popáleniny pokožky, hluboké žilní trombózy, plicní embolie, přechodné ischemické ataky, mrtvice, krvácení, infekce, tromboflebitida, bolest hlavy, poruchy zraku, bolesti v místě vpichu, bolesti zad, anafylaxe, únik lymfy, celulitida [66]

Studie zabývající se využitím PET-CT při detekci a léčbě rekurentního karcinomu děložního čípku, byla použita meta-analýza pro klinické outcomes. Cílem tohoto výzkumu bylo zhodnotit klinickou účinnost a nákladovou efektivnost strategií zobrazování pomocí MRI nebo CT s nebo bez PET-CT u žen s asymptomatickým recidivujícím karcinomem děložního čípku a jejich následné léčby operací, chemoterapií a/nebo radioterapie. Kvalita studie byla hodnocena pomocí vhodně zvolených kritérií hodnocení kvality diagnostiky. Do studie byly zahrnuty veškeré studie PET-CT, MRI nebo CT ve srovnání s referenčním standardem histopatologických nálezů nebo klinickým sledováním symptomatických žen

s podezřením na recidivující nebo perzistující rakovinu děložního čípku a asymptomatických žen minimálně 3 měsíce po ukončení primární léčby. Do outcomes byly zahrnuty tyto aspekty: přežití nebo úmrtnost; morbidita, příznaky; míra úspěchu nebo selhání léčby; kvalita života; recidiva. A nezahrnovaly biochemické výsledky. [67]

Další studie, kde byla použita meta-analýza pro klinické outcomes, se zabývala klinickou účinností a efektivitou nákladů u různých skupin pacientů při použití 64 slice nebo vyšší CT angiografie jako alternativa k invazivní koronární angiografie pro diagnostiku osob s podezřením na koronární arteriální onemocnění. Modely meta-analýzy byly koncipovány pomocí hierarchického souhrnu operačních charakteristických křivek. Souhrnná citlivost, specifická, pozitivní a negativní poměr pravděpodobnosti a diagnostické poměry pravděpodobnosti pro každý model byly hlášeny jako medián a 95% intervalem spolehlivosti. Jako klinické efekty pro porovnání jednotlivých technik byla zvolena detekce významných onemocnění koronárních arterií, hodnotily se jednotlivé koronární artérie (levá hlavní tepna, pravá hlavní tepna, atd.), odhady pro analýzu bypassových štěpů. [68]

4.2 Markovovy modely

Studie, zabývající se klinickou a nákladovou efektivitou nových a vznikajících technologií pro včasně lokalizovaný karcinom prostaty, využila Markovovy modely pro porovnání výsledků QALY radikální léčby s čekajícími. Základní struktura Markovova modelu onemocnění zahrnovala pět chorobných stavů: bez metastázy, hormonálně citlivé metastázy, hormonálně refrakterní metastázy, úmrtí v důsledku karcinomu prostaty a úmrtí z jiných příčin. S výjimkou přechodu na smrt z jiných příčin, které mohou nastat u jakýchkoliv jiných chorobných stavů, se předpokládá, že pacienti mohou postupovat pouze do dalších sekvenčních onemocnění v jakémkoliv časovém intervalu. V rámci stavu bez metastáz mohou pacienti trpět různými nežádoucími účinky léčby. Ve studii byly sledovány i další klinické outcomes jako jsou: radikální léčba bez vedlejších účinků, impotence, inkontinence, poranění střeva. [69]

Markovův model byl také použit ve studii, zabývající se laparoskopickou operací tříselné kýly. Markovův model byl použit k posouzení nákladové efektivnosti různých laparoskopických a otevřených operací pro chirurgickou léčbu tříselné kýly. Tento model byl navržen, aby odhadoval náklady a výsledky, především z hlediska QALY. Model byl tvořen řadou definovaných zdravotních stavů, mezi kterými by se pacient mohl pohybovat ve stanoveném období. Při vstupu do modelu měli všichni pacienti tříselnou kýlu, která byla léčena chirurgicky buď laparoskopickým anebo otevřeným způsobem. Za předpokladu, že pacient přežije operaci, pak vstoupí do období rekonvalescence a po ní bude následovat návrat k plnému zdraví. Pacienti by v této fázi mohli přejít do jednoho z následujících stavů:

- Žádná recidiva, ale potenciálně přetrvávající dlouhodobá bolest a necitlivost
- Recidivující kýla - pacient jde na reoperaci

- Recidivující kýla - pacient nejde na reoperaci, ale vystavuje se potenciálnímu riziku podstupování nouzové operace kvůli komplikacím spojeným s recidivující kýlou
- Úmrtí – zahrnuje mortalitu ze všech příčin a operační mortalitu

V Markovově modelu byly použity tyto parametry:

- Operační doba (primární)
- Operační doba (následující)
- Délka pobytu hospitalizace (primární)
- Operační úmrtnost
- Návrat k obvyklým aktivitám
- Roční riziko opakování
- Každoroční riziko bolesti
- Každoroční riziko necitlivosti [70]

Ve studii zabývající se účinností a nákladovou efektivitou dvoukomorových kardiostimulátorů v porovnání s jednokomorovým kardiostimulátorem pro bradykardii v důsledku atrioventrikulárního bloku nebo syndromu nemocného sinu, byl použit Markovův model k odhadu nákladové efektivity těchto metod s výpočtem QALY. Pacienti byli rozděleni do čtyř skupin podle závažnosti onemocnění:

- I. skupina zahrnovala pacienty se srdečním onemocněním bez omezení při fyzické aktivitě. Takže obvyklá fyzická aktivita jim nezpůsobovala nadměrnou únavu, palpitaci, dušnost nebo anginalní bolest.
- II. skupina zahrnovala pacienty se srdečním onemocněním s mírným omezením fyzické aktivity. Pacienti v klidu neměli žádné potíže, ale obvyklá fyzická aktivita vedla k únavě, palpitaci, dušnosti nebo anginalní bolesti.
- III. skupina zahrnovala pacienty se srdečním onemocněním s výrazným omezením fyzické aktivity. Pacienti neměli žádné obtíže v klidu, ale při menší fyzické aktivitě došlo k únavě, palpitaci, dušnosti nebo anginalní bolesti.
- IV. skupina zahrnovala pacienty se srdečním onemocněním, kteří nebyli schopni provádět jakoukoliv fyzickou činnost bez potíží. Symptomy srdeční nedostatečnosti se objevovaly i v klidu. Při jakékoliv fyzické aktivitě se zvyšoval jejich diskomfort.

Byly vytvořeny dva modely, jeden model posuzoval účinnost dvoukomorového a jednokomorového kardiostimulátoru při syndromu chorého sinu a druhý účinnost těchto kardiostimulátorů při atrioventrikulárním bloku. Do klinických outcomes byly zahrnuty následující výsledky pacientů: mortalita (ze všech příčin a kardiovaskulární), mrtvice, fibrilace síní, srdeční selhání, příznaky dušnosti, únavy, bolesti na hrudi, závratě, palpitace a poruchy spánku, nežádoucí příhody implantace (perioperační mortalita a nefatální komplikace). [71]

Ve studii zkoumající diagnostickou přesnost a nákladovou efektivnost magnetické rezonanční spektroskopie a zdokonalených technik zobrazování magnetické rezonance při lokalizaci abnormalit prostaty pro biopsii byl využit Markovův model. Markovův model byl vyvinut k posouzení nákladové efektivity při použití alternativních sekvencí MR pro

přímou transrektální sonografickou biopsii ve srovnání se standardní praxí spoléhající se na rozšířenou řízenou transrektální biopsii. Alternativní diagnostické cesty byly uvedeny v Markovově modelu, který simuloval vývoj nediagnostikované rakoviny a následný dopad diagnózy a léčby na přežití a kvalitu života související se zdravím. Do modelu byly zahrnuty i náklady spojené se získáním konečné diagnózy (rakovina / bez rakoviny), zvládání biotických komplikací, staging rakoviny, léčba rakoviny a zvládání komplikací vyplývajících z léčby rakoviny. Do výsledků byly zohledněny i následující parametry: diagnostický výkon MR v lokalizaci abnormalit prostaty, rozlišení různých typů nádorů. [72]

4.3 Monte Carlo

Simulace Monte Carlo byla využita ve studii zabývající se předoperačním stagingem kolorektálního karcinomu. V předoperačním stagingu se využívá řada zobrazovacích metod, jako je magnetická rezonance, výpočetní tomografie, ultrazvuk a pozitronová emisní tomografie. Tato studie se zaměřila na diagnostickou přesnost a nákladovou efektivitu pozitronové emisní tomografie v kombinaci s CT a porovnála ji s rutinně používanými zobrazovacími modalitami. Bylo provedeno modelování pomocí simulace Monte Carlo, kde mimo jiné byly využity klinické outcomes pro rozdělení pacientů do skupin podle typu rakoviny (primární karcinom konečníku, primární rakovina tlustého střeva, recidivující karcinom konečníku, recidivující karcinom tlustého střeva, metastázy), zkoumalo se, zda bude pozitronová emisní tomografie s kombinací CT nákladově efektivnější v porovnání s ostatními zobrazovacími modalitami. [73]

Ve studii zabývající se neinvazivními diagnostickými metodami hluboké žilní trombózy, jako jsou reografie, ultrazvuk, počítačová tomografie, magnetická rezonance a venografie, byla použita simulace Monte Carlo. Model byl koncipován tak, aby odhadoval očekávané průměrné náklady a průměrné hodnoty QALY. Model byl analyzován pravděpodobnostně. Distribuce pravděpodobnosti byla přiřazena k parametrům použitým v modelu a simulace Monte Carlo byla použita k náhodnému výběru vzorků z těchto distribucí a model byl přepočten pro každou simulaci. Tento postup umožňuje, aby se nejistota vstupů odrazila v klíčových outcomes modeleů (nákladů, účinků a poměr nákladů a účinnosti). V modelu byly použity jako klinické outcomes typy krvácení, buď nebylo zjištěno žádné krvácení nebo se jednalo o fatální krvácení, nebo o intrakraniální krvácení anebo o neintrakraniální krvácení. [74]

Studie zabývající se odstranění prostaty u mužů s lokalizovaným karcinomem prostaty buď laparoskopicky, nebo pomocí robotické chirurgie využila simulaci Monte Carlo. Za účelem zpracování účinků progresu onemocnění a případné potřeby další léčby u každého pacienta podstupujícího laparoskopickou nebo robotickou prostatektomii byl použit model přechodu na stav, který odhadoval důsledky pro současnou léčbu. Simulace Monte Carlo byla použita pro sledování náhodné cesty po celou dobu života pacienta. Jako klinické outcomes byly zvoleny:

- komplikace a nežádoucí příhody
 - transfuze krve
 - infekce rány
 - poranění orgánů
 - hluboké žilní trombózy
 - plicní embolie
- stavy související s rakovinou:
 - biochemické recidivy
 - potřeba další léčby rakoviny
 - přežití bez choroby, definované jako absence klinicky zjištětelné nemoci
 - přežití
 - úmrtnost
- funkční schopnost:
 - obnovení sexuální funkce (erekce penisu)
 - močová kontinence
- stavy z pohledu pacienta
 - bolesti
 - produktivita (doba návratu do plné aktivity)
 - obecná a specifická kvalita života
- deskriptory péče
 - selhání zařízení
 - přechod na otevřenou proceduru
 - provozní doba
 - trvání katetrizace
 - pobyt v nemocnici
 - křivka učení [75]

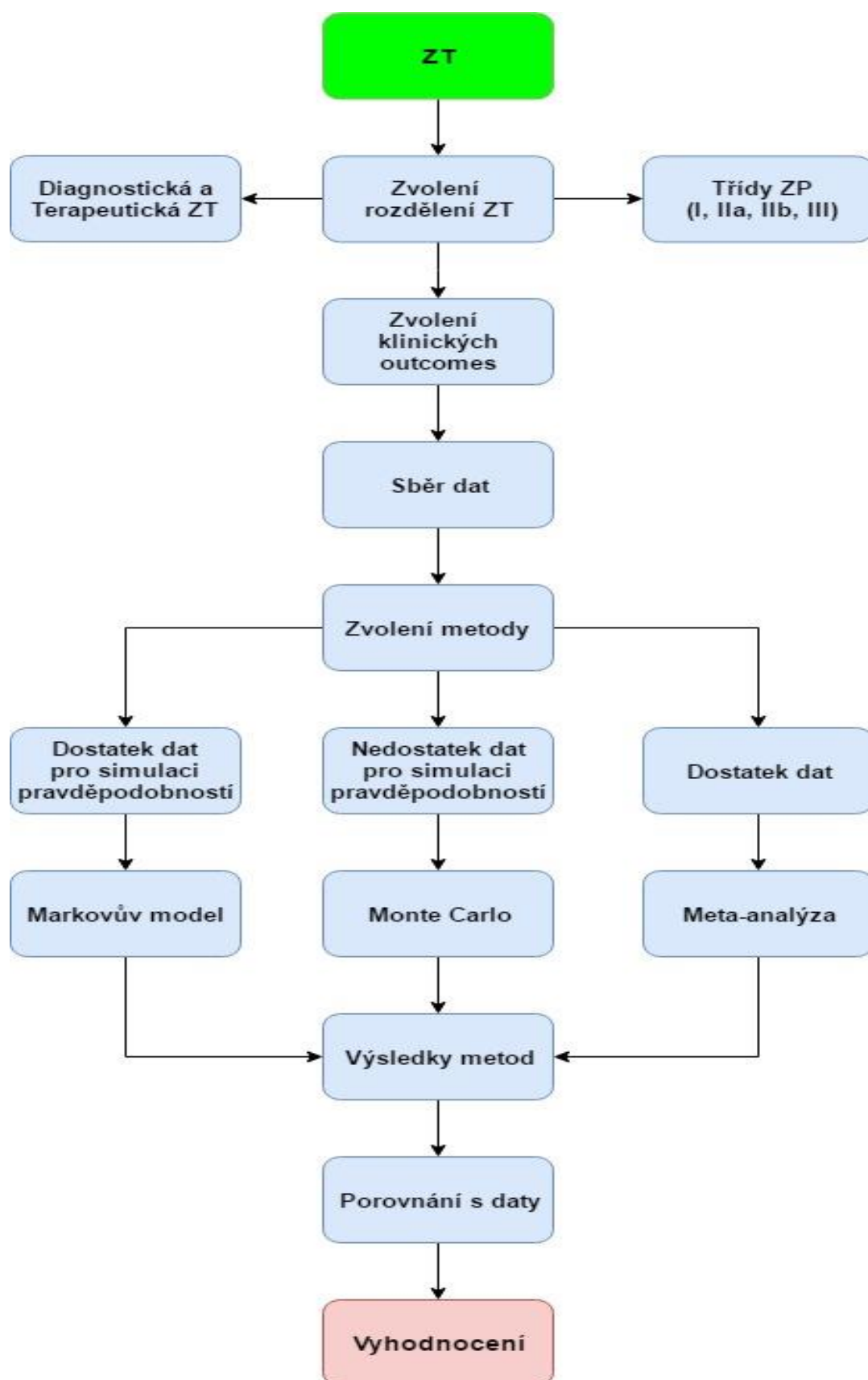
4.4 Vytvoření postupu pro výběr vhodné integrační metody

Model postupu využití jednotlivých integračních metod pro hodnocení zdravotnické techniky z pohledu klinických outcomes byl vytvořen na základě teoretických informací a informací získaných ze studií, kde byly jednotlivé integrační metody použity.

Před začátkem samotného výběru metody je samozřejmě nutné si zvolit, jakou zdravotnickou techniku chceme hodnotit. Jednotlivé zdravotnické techniky lze rozdělit podle různých kritérií. V tomto modelu jsou uvažovány rozdělení podle tříd zdravotnických prostředků nebo podle toho zda mají diagnostický nebo terapeutický účinek. Následně je nutné si zvolit jaké klinické outcomes chceme u jednotlivých přístrojů sledovat a podle toho pak cílit sběr dat. Klinické outcomes je nutné zvolit podle toho, co chceme pozorovat, jestli chceme sledovat diagnostický nebo terapeutický účinek ZT, případně jestli na základě klinických dat chceme spočítat náklady ZT (např. na jednotlivé stavy, celkové náklady, průměrné náklady, nákladovou efektivitu, atd.). Pro sběr dat je nutné zvolit vhodné slovní spojení a klíčová slova a vyhledávat studie v příslušných databázových systémech. Pro zúžení nebo rozšíření výsledků vyhledávání vybrat vhodné

logické operátory. Následně zkontrolovat názvy a abstrakty studií a vyřadit postery, abstrakty a takové studie, které se duplikují. A zařadit do zpracování jen ty studie, které mají plný text a splňují stanovená kritéria. Pro výpočet pravděpodobností u metod Monte Carlo a Markovova modelu lze použít i data z různých statistických úřadů, registrů a databází. Data z těchto studií jsou pak využity pro samotný výběr dané metody. Pokud máme dostatečné množství dat ze studií, ale zároveň tyto studie nemají například dostatečnou statistickou sílu, zvolíme meta-analýzu, čímž docílíme dostatečné statistické síly a tím můžeme objevit i skutečný účinek zdravotnické techniky nebo alespoň zmenšit interval spolehlivosti kolem středního účinku této techniky. Pokud chceme zjistit pravděpodobnost vzniku jednotlivých klinických outcomes a máme dostatek vhodných dat, zvolíme Markovovy modely a pokud nemáme dostatek takových dat, zvolíme metodu Monte Carlo. Pomocí Markovových modelů tedy zjistíme pravděpodobnost přechodu mezi jednotlivými zvolenými klinickými outcomes v daném časovém období. Takže na základě toho můžeme odhadnout například pravděpodobnost úspěšnosti dané zdravotnické techniky z pohledu mortality, rekurence, komplikací, atd. Markovovy modely jsou vhodné v případech, kdy je nemoc nebo léčba charakterizována opakováním stavů nemoci nebo algoritmem léčby. Pokud nemáme dostatek dat pro výpočet pravděpodobností, lze využít metody Monte Carlo, která nasimuluje a vygeneruje velký počet situací a následně propočítá zvolená kritéria hodnocení. Toho lze například využít při modelování pro určité zdravotní výsledky nebo charakteristiky u jednotlivých pacientů s různými hodnotami. Data, která vyjdou z počítačového modelu po dostatečném množství simulací, lze zpracovat standardními statistickými metodami, například stanovit směrodatnou odchylku nebo průměr. Po zvolení a aplikování jednotlivých metod dojde k porovnání a vyhodnocení výsledků, na základě kterých se pak stanoví patřičné závěry. Tento postup je graficky znázorněn pomocí procesní mapy (viz obrázek 1).

Obrázek 1 Návrh postupu



5 Ověření navrhovaného postupu

V této části diplomové práce byl ověřen navrhovaný postup výběru integrační metody pro využití klinických outcomes u zdravotnické techniky. Pro ověření funkčnosti tohoto modelu byl vybrán přístroj intrabeam využívaný při intraoperativní radioterapii karcinomu prsu. Meta-analýzou byla zjišťována klinická účinnost této metody z pohledu vzniku komplikací u pacientek, které podstoupili tuto metodu léčby. Markovův model zase modeloval pravděpodobnost přechodu pacientek ze stavu bez rekurence do stavu s lokální rekurencí, jinou rekurencí, bez onemocnění po lokální rekurenci, úmrtí a setrváním ve stavu bez rekurence. Metoda Monte Carlo využila Markovův model pro simulování nákladů na pacientku v jednotlivých uvažovaných stavech.

5.1 Využití meta-analýzy pro klinické outcomes

Jak již bylo zmiňováno výše pro ověření navrhovaného postupu pomocí meta-analýzy, byl vybrán přístroj intrabeam používaný při intraoperativní radioterapii, kde klinickými outcomes byly zvoleny komplikace u pacientek podstupujících tento druh terapie. Bylo prohledáno několik databází jako Web of Science, ScienceDirect, PubMed, Journals Library. Jako klíčová slova byla zvolena intraoperativ radiotherapy, intrabeam, complication, clinical effectiveness. Poté byly vyřazeny z výsledků abstrakty a duplicitní studie. Následně byly prohledány a vybrány plné texty studií, které obsahovaly zvolené outcomes, tedy vznik komplikací. Přehled vybraných studií je zobrazen v tabulce 1. Na základě těchto dat pak byla vytvořena jednoduchá poměrová meta-analýza pomocí software OpenMeta[analyst].

Tabulka 1 Charakteristiky vybraných studií

Autor	Rok	Typ	Počet pacientek s komplikacemi	Celkový počet pacientek	Klinické výstupy
Joseph ^[76]	2004	Prospektivní studie	5	42	lokální rekurence, komplikace
Elliott ^[77]	2009	Prospektivní klinická studie	21	67	lokální rekurence, komplikace
Deneve ^[78]	2012	Analýza prospektivně sbíraných pacinetkých dat	5	42	lokální rekurence, komplikace
Grobmyer ^[79]	2012	Prospektivně sbíraná data	35	78	lokální rekurence, komplikace
Merdad ^[80]	2013	Prospektivní studie	32	45	lokální rekurence, komplikace
Abbot ^[81]	2015	Retrospektivně analýza prospektivně sbíraných patientských dat	5	42	lokální rekurence, komplikace
Picot ^[59]	2015	Retrospektivní popisná studie	196	1113	lokální rekurence, jiná rekurence, komplikace

Poměrová meta-analýza

Do software OpenMeta[analyst] byly zadány základní data (autor, rok vydání publikace, počet pacientek s komplikacemi a celkový počet pacientů). Na základě těchto údajů tento program vypočítal poměr pacientů s komplikacemi vůči celkovému počtu pacientek a stanovil horní a dolní hranici tohoto poměru (viz tabulka 2). Na základě těchto hodnot program sestavil meta-analýzu těchto studií s intervalem spolehlivosti 95%. Hodnoty poměrové meta-analýzy jsou uvedeny v tabulce 3 a graficky jsou znázorněny pomocí forest plot (viz graf 1). Na grafu 1 lze vidět, jak jsou jednotlivé studie vzdáleny od odhadovaného poměru, a že studie od Picota et al. má největší váhu. Což dokazuje i tabulka 4, vygenerovaná v programu, kde jsou uvedeny váhy jednotlivých studií v procentech. Dále byly vypočítány hodnoty heterogenity meta-analýzy, které jsou uvedeny v tabulce 4.

Z výsledku této poměrové meta-analýzy je vidět, že přesnost a síla jednotlivých studií je závislá na počtu pacientů zahrnutých do studie. Čím více pacientů bude zahrnuto do jednotlivých studií, tím přesnější bude poměr pacientů s komplikacemi vůči celkovému počtu pacientek. Při menším počtu pacientů může dojít ke zkreslení výsledku léčby, v důsledku špatně vybraného vzorku pacientů.

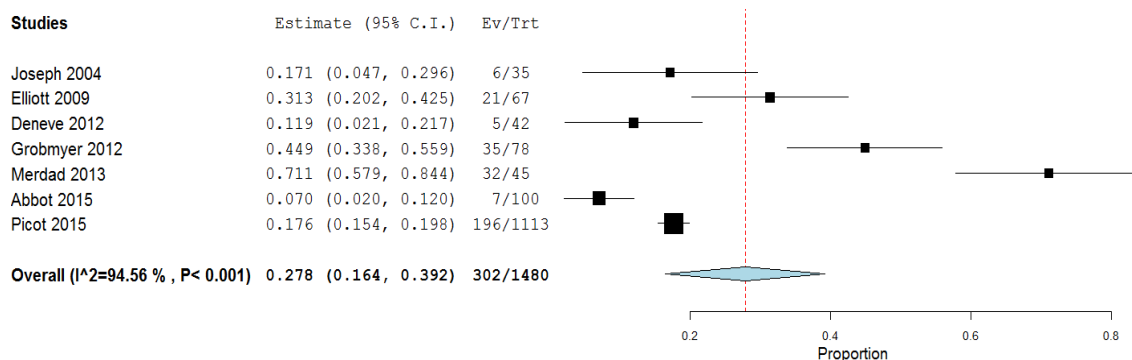
Tabulka 2 Hodnoty poměrové meta-analýza – pro jednotlivé studie

Autor	Rok	Počet pacientek s komplikacemi	Celkový počet pacientek	Poměr	Dolní hranice	Horní hranice
Joseph ^[76]	2004	6	35	0.171	0.047	0.296
Elliott ^[77]	2009	21	67	0.313	0.202	0.425
Deneve ^[78]	2012	5	42	0.119	0.021	0.217
Grobmyer ^[79]	2012	35	78	0.449	0.338	0.559
Merdad ^[80]	2013	32	45	0.711	0.579	0.844
Abbot ^[81]	2015	7	100	0.070	0.020	0.120
Picot ^[59]	2015	196	1113	0.176	0.154	0.198

Tabulka 3 Hodnoty poměrové meta-analýzy

Odhad poměru	Dolní hranice	Horní hranice	Směrodatná odchylka	p-Value
0,278	0,164	0,392	0,058	<0,001

Graf 1 Poměrová meta-analýza



Tabulka 4 Váhy jednotlivých studií

Autor	Váha studie [%]
Joseph	14,338
Elliott	13,963
Deneve	14,338
Grobmyer	13,984
Merdad	13,305
Abbot	14,338
Picot	15,735

Tabulka 5 Hodnoty heterogenity

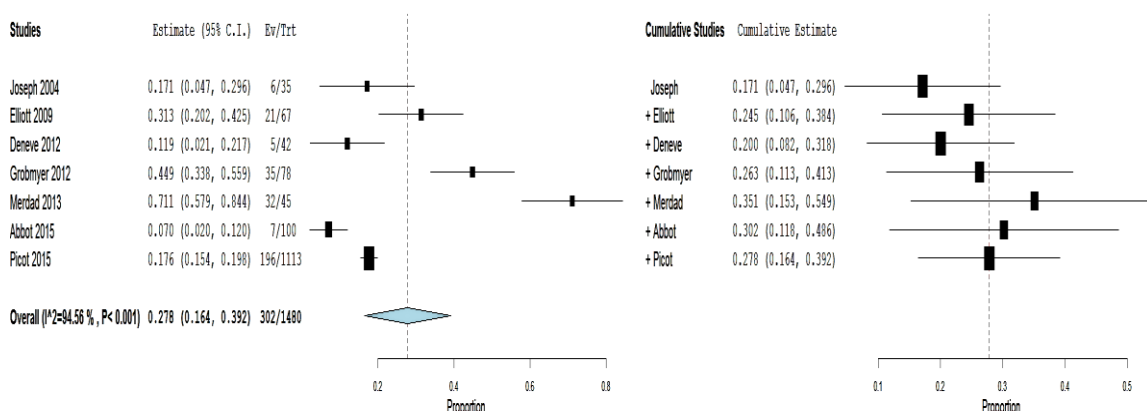
τ^2	Q (df=6)	p-Value	I^2
0,021	110,283	<0,001	94,559

Kumulativní meta-analýza

Dále byla v tomto programu vytvořena kumulativní meta-analýza s intervalem spolehlivosti 95%. Počet pacientek s komplikacemi a celkový počet pacientek pro každou studii jsou uvedeny v tabulce 1. Principem kumulativní meta-analýzy je přičítat výsledky každého nového výzkumu nebo studie k výsledkům výzkumů a studií z předchozích let. Tím získáváme nejlepší možný průběžný odhad daných výsledků.

Tato meta-analýza je znázorněna pomocí forest plot (viz graf 2), kde na levé straně jsou uspořádány studie podle data vydání. Na pravé straně jsou pak jednotlivé studie přičítány k předcházejícím výsledkům studií. Na tomto grafu může pozorovat, jak se postupně měnil odhad poměru pacientek s komplikacemi vůči celkovému počtu pacientek u jednotlivých studií po přičtení k těm předcházejícím a přibližuje se k celkovému odhadu poměru. V tabulce 6 jsou pak uvedeny jednotlivé hodnoty každé studie, včetně odhadu poměru pacientů s komplikacemi vůči celkovému počtu pacientek, směrodatné odchylky a p-Value.

Graf 2 Kumulativní meta-analýza



Tabulka 6 Hodnoty kumulativní meta-analýza

Autor	Odhad poměru	Dolní hranice	Horní Hranice	Směrodatná odchylka	p-Value
Joseph^[76]	0,171	0,047	0,296	0,064	NA
+ Elliott^[77]	0,245	0,106	0,384	0,071	< 0,001
+ Deneve^[78]	0,200	0,082	0,318	0,060	< 0,001
+ Grobmyer^[79]	0,263	0,113	0,413	0,076	< 0,001
+ Merdat^[80]	0,351	0,153	0,549	0,101	< 0,001
+ Abbot^[81]	0,302	0,118	0,486	0,094	0,001
+ Picot^[59]	0,278	0,164	0,392	0,058	< 0,001

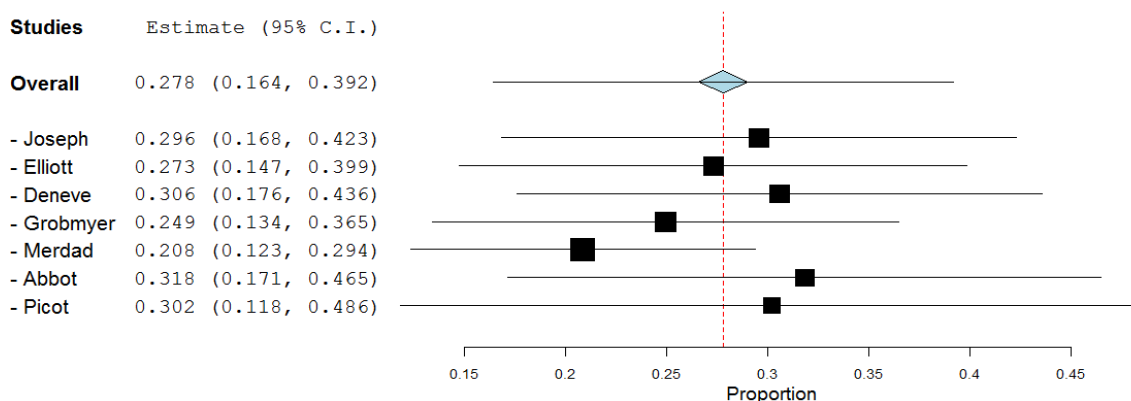
Leave one out meta-analýza

Na konec byla provedena leave one out meta-analýza s intervalem spolehlivosti 95%. Ta zahrnuje provedení meta-analýzy na každé podskupině studií získané vynecháním přesně jedné studie. To ukazuje, jak jednotlivé studie ovlivňují celkový odhad poměru mezi pacientkami s komplikacemi celkovým počtem pacientek. Čím menší je tento poměr, tím více studie ovlivňuje celkový odhad poměru. Vypočítané hodnoty pro tuto metodu jsou uvedeny v tabulce 7 a graficky jsou znázorněny pomocí forest plot (viz graf 3). Z grafu je tedy patrné, že nejméně ovlivňuje celkový odhad poměru studie od Abbot et al. a naopak nejvíce ovlivňuje celkový odhad poměru studie od Merdat et al.

Tabulka 7 Hodnoty leave one out meta-analýzy

Autor	Odhad poměru	Dolní hranice	Horní Hranice	Směrodatná odchylka	p-Value
Celkem	0,278	0,164	0,392	0,058	< 0,001
- Joseph ^[76]	0,296	0,168	0,423	0,065	< 0,001
- Elliott ^[77]	0,273	0,147	0,399	0,064	< 0,001
- Deneve ^[78]	0,306	0,176	0,436	0,066	< 0,001
- Grobmyer ^[79]	0,249	0,134	0,365	0,059	< 0,001
- Merdat ^[80]	0,208	0,123	0,294	0,044	< 0,001
- Abbot ^[81]	0,318	0,171	0,465	0,075	< 0,001
- Picot ^[59]	0,302	0,118	0,486	0,094	< 0,001

Graf 3 Leave one out meta-analýza



5.2 Využití Markovova modelu pro klinické outcomes

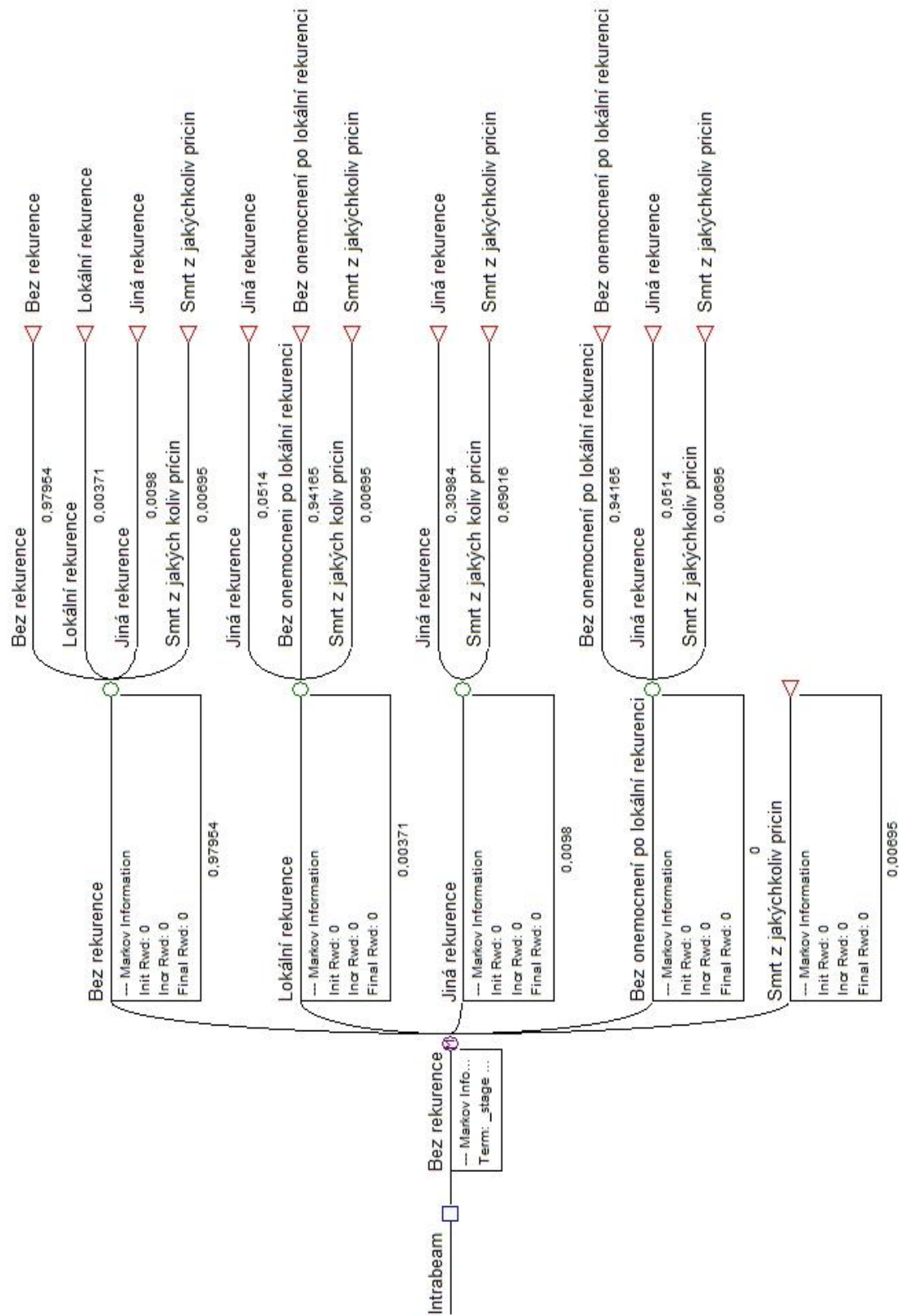
Byl vybrán přístroj intrabeam používaný pro intraoperativní radioterapii karcinomu prsu, kde jsme chtěly zjistit jaká je pravděpodobnost rekurence a úmrtí u této metody. Jako klinické outcomes byly zvoleny stavy bez rekurence, s lokální rekurencí, jinou rekurencí, bez onemocnění po lokální rekurenci a úmrtí z jakýchkoliv příčin. Data o pravděpodobnostech byly převzaty ze studie od Picot et al.^[59], případně z Českého statistického úřadu. Pro posouzení pravděpodobnosti rekurencí a úmrtí při použití přístroje intrabeam pro intraoperativní radioterapie karcinomu prsu, byl vytvořen Markovův model. Pro vytvoření tohoto modelu byl použit software TreeAge 2009, kde byl vytvořen Markovův model pomocí rozhodovacího stromu (viz obrázek 2).

Tento model předpokládá, že všichni pacienti začínají ve stavu bez rekurence. Pomocí Markovova modelu byly namodelovány pravděpodobnosti přechodu pacientek ze stavu bez rekurence do stavu s lokální rekurencí, jinou rekurencí, bez onemocnění po lokální rekurenci, úmrtí a setrváním ve stavu bez rekurence. Pravděpodobnosti přechodů z jednoho stavu do druhého byly převzaty ze studie Picot et al.^[59]. Pouze riziko úmrtí z jakýchkoliv příčin bylo převzato z Českého statistického úřadu pro rok 2015. Dle modelu Picota et al.^[59], je vhodné uvažovat pro základní scénář kohortu s věkem vstupu do modelu rovným mediánu stáří, kdy je karcinom prsu diagnostikován. Pro ČR se tato hodnota pohybuje mezi 60–64 lety. Proto je pro základní modelování převzata hodnota pro 62 let. Jednotlivé pravděpodobnosti jsou uvedeny v tabulce 8. Protože je stav lokální rekurence pouze dočasný, pacientka může v tomto stavu setrvat jen jeden cyklus. Délka jednoho cyklu je jeden rok a časový horizont modelu je 50 let (viz tabulka 9). Na grafu 4 je vidět jak klesá pravděpodobnost pacientek v jednotlivých letech, že vstoupí do stavu bez rekurence a naopak se zvyšuje pravděpodobnost jejich mortality. Což je dáno mimo jiné i tím, že se zvyšuje věk pacientek. U ostatních stavů není rozdíl pravděpodobností tak značný, protože je u nich malá pravděpodobnost, že do nich pacientky vstoupí.

Tabulka 8 Pravděpodobnosti přechodu Markovova modelu

Stav	IORT
Bez rekurence	0,97954
Lokální rekurence	0,00371
Smrt z jakýchkoliv příčin	0,00695
Jiná rekurence ze stavu bez rekurence	0,0098
Jiná rekurence ze stavu lokální rekurence	0,0514
Smrt ze stavu jiná rekurence	0,6832
Smrt z jakýchkoliv příčin	0,00695

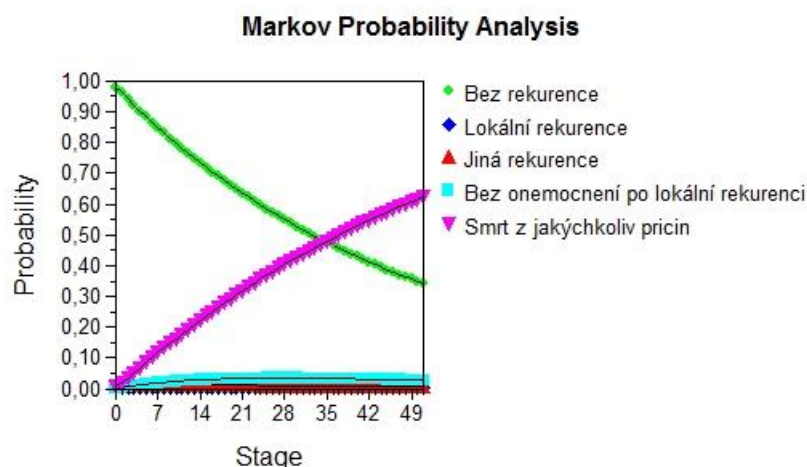
Obrázek 2 Markovův model



Tabulka 9 Pravděpodobnosti přechodu v horizontu 50 let

Roky	Bez rekurence	Lokální rekurence	Jiná rekurence	Bez onemocnění po lokální rekurenci	Smrt z jakýchkoliv příčin
0	0,97954	0,00371	0,0098	0	0,00695
1	0,959498612	0,003634093	0,012826618	0,003493522	0,020547156
2	0,93986727	0,00355974	0,013743645	0,006711719	0,036117626
3	0,920637586	0,003486908	0,013996983	0,009672119	0,052206405
4	0,901801341	0,003415565	0,014035448	0,012391197	0,068356449
5	0,883350485	0,003345683	0,013998864	0,014884438	0,08442053
6	0,865277134	0,00327723	0,013931271	0,017166393	0,100347971
7	0,847573564	0,003210178	0,013846983	0,019250738	0,116118536
8	0,830232209	0,003144498	0,013751061	0,021150322	0,13172191
9	0,813245658	0,003080161	0,013645658	0,022877217	0,147151305
10	0,796606652	0,003017141	0,013531987	0,024442766	0,162401454
11	0,78030808	0,002955411	0,013410935	0,025857621	0,177467953
12	0,764342976	0,002894943	0,013283253	0,027131792	0,192347036
13	0,748704519	0,002835712	0,013149619	0,028274675	0,207035475
14	0,733386025	0,002777694	0,013010656	0,029295096	0,221530529
15	0,718380947	0,002720862	0,012866946	0,030201343	0,235829903
16	0,703682872	0,002665193	0,012719029	0,031001194	0,249931711
17	0,689285521	0,002610663	0,012567408	0,031701954	0,263834454
18	0,675182739	0,002557249	0,012412552	0,032310476	0,277536983
19	0,6613685	0,002504928	0,012254897	0,032833193	0,291038481
20	0,647836901	0,002453677	0,012094848	0,033276142	0,304338432
21	0,634582158	0,002403475	0,011932782	0,033644984	0,317436601
22	0,621598607	0,0023543	0,011769049	0,033945032	0,330333013
23	0,608880699	0,002306131	0,011603974	0,034181265	0,34302793
24	0,596423	0,002258947	0,011437858	0,034358357	0,355521837
25	0,584220186	0,002212729	0,011270981	0,034480684	0,36781542
26	0,572267041	0,002167457	0,0111036	0,034552353	0,37990955
27	0,560558457	0,002123111	0,010935955	0,034577209	0,391805269
28	0,549089431	0,002079672	0,010768265	0,034558856	0,403503776
29	0,537855061	0,002037122	0,010600736	0,03450067	0,415006411
30	0,526850547	0,001995442	0,010433554	0,034405811	0,426314645
31	0,516071184	0,001954616	0,010266892	0,034277241	0,437430067
32	0,505512368	0,001914624	0,010100909	0,034117727	0,448354372
33	0,495169585	0,001875451	0,00993575	0,033929864	0,459089351
34	0,485038415	0,001837079	0,009771548	0,033716074	0,469636883
35	0,475114529	0,001799493	0,009608425	0,033478627	0,479998926
36	0,465393686	0,001762675	0,009446492	0,033219641	0,490177506
37	0,455871731	0,001726611	0,00928585	0,032941098	0,50017471
38	0,446544596	0,001691284	0,009126591	0,032644848	0,509992681
39	0,437408293	0,00165668	0,008968797	0,032332619	0,519633611
40	0,428458919	0,001622785	0,008812543	0,032006024	0,529099729
41	0,41969265	0,001589583	0,008657897	0,031666567	0,538393303
42	0,411105738	0,00155706	0,008504917	0,031315654	0,547516632
43	0,402694515	0,001525202	0,008353657	0,03095459	0,556472035
44	0,394455385	0,001493997	0,008204165	0,030584597	0,565261857
45	0,386384828	0,001463429	0,008056481	0,030206808	0,573888454
46	0,378479394	0,001433488	0,007910642	0,029822279	0,582354198
47	0,370735706	0,001404159	0,007766678	0,029431992	0,590661465
48	0,363150453	0,001375429	0,007624615	0,029036862	0,59881264
49	0,355720395	0,001347288	0,007484477	0,028637734	0,606810106
50	0,348442356	0,001319723	0,00734628	0,028235396	0,614656245

Graf 4 Pravděpodobnostní analýza Markovova modelu



5.3 Využití metody Monte Carlo pro klinické outcomes

Opět byl vybrán přístroj intrabeam používaný při intraoperativní radioterapii karcinomu prsu, kde jako klinické outcome byly zvoleny stavy bez rekurence, s lokální rekurencí, jinou rekurencí, bez onemocnění po lokální rekurenci a úmrtí z jakýchkoliv příčin. Tyto klinické outcomes byly využity pro simulování pravděpodobnosti nákladů na pacientku v jednotlivých uvažovaných stavech v prvním roce. Vstupní data, tedy náklady na jednotlivé stavy použité v modelu, byly získány ze studie Picot et al^[59]. (viz tabulka 10). K tomu byl opět využit software TreeAge 2009, kde byla provedena simulace Monte Carlo, která vycházela z vytvořeného Markovova modelu (viz obrázek 3).

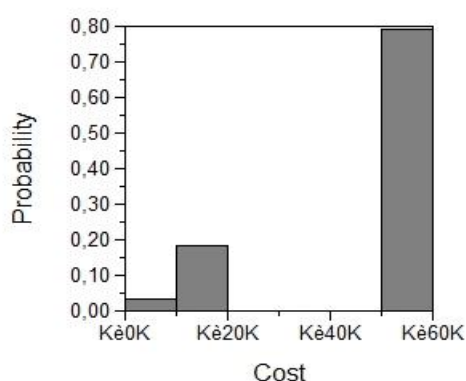
Simulace Monte Carlo vycházela z již vytvořeného Markovova modelu. Pro tento druh simulace byla vybrána mikrosimulace (individuální simulace pro pacienta). Tato technika analýzy se používá k tomu, aby spouštěla jednotlivé testy napříč modelem a nikoliv, aby hodnotila model na úrovni kohorty. Průběh testování rozšiřuje možnosti modelování tím, že umožňuje, aby byla data spojena s jednotlivými pacientkami. Pomocí těchto dat bylo možné nasimulovat pravděpodobnost, jaké budou náklady na pacientku v prvním roce po použití přístroje intrabeam při intraoperativní radioterapii karcinomu prsu. Před spuštěním simulace bylo zvoleno 1000 iterací, pro dostatečnou přesnost simulování. Na základě těchto iterací byla vypočítána pravděpodobnost jednotlivých nákladů (viz tabulka 11). Což nám i ukazuje graf 5. V tabulce 12 jsou pak shrnuty základní statistické údaje, jako průměrná cena, medián, minimum a maximum v prvním roce. Na základě těchto výsledků lze tedy říci, že průměrné náklady na pacientku v prvním roce jsou 49572,82 Kč se směrodatnou odchylkou 18563,41 Kč.

Tabulka 10 Náklady na jednotlivé stavy

Stav	Náklady [Kč]
Bez onemocnění po lokální rekurenci	0
Lokální rekurence	10 833
Smrt z jakýchkoliv příčin	16 548
Bez rekurence	59 095
Jiná rekurence	59 566

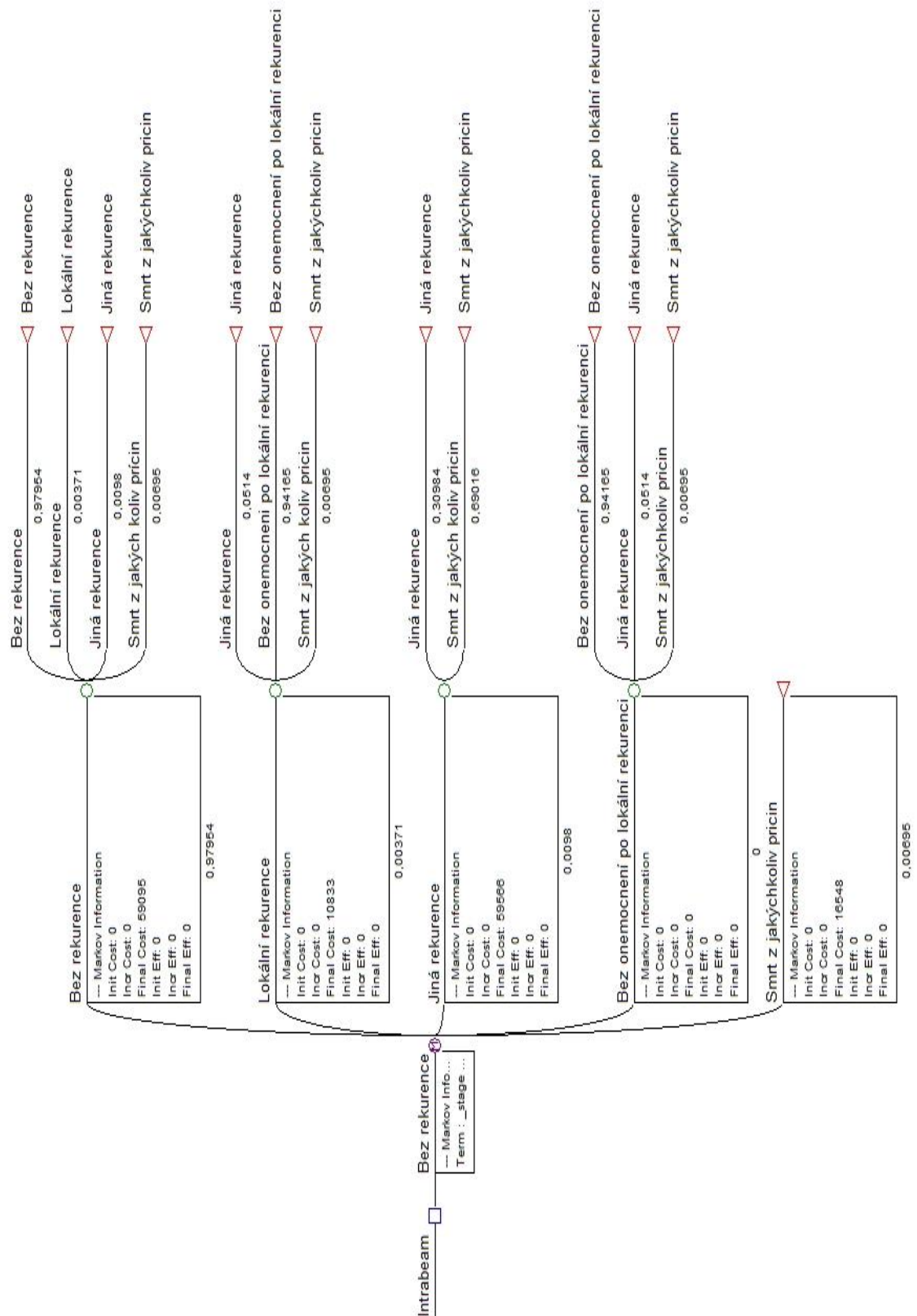
Tabulka 11 Pravděpodobnost nákladů jednotlivých stavů na pacienta během 1 roku

Stav	Náklady [Kč]	Pravděpodobnost
Bez onemocnění po lokální rekurenci	0	0,03
Lokální rekurence	10 833	0,002
Smrt z jakýchkoliv příčin	16 548	0,18
Bez rekurence	59 095	0,776
Jiná rekurence	59 566	0,012

Graf 5 Pravděpodobnost nákladů jednotlivých stavů během 1 roku**Tabulka 12** Distribuční statistiky

Distribuční statistiky [Kč]	
Průměrné náklady	49 572,82
Směrodatná odchylka	18 563,41
Minimum	0
2.5%	0
Medián	59 095
97.5%	59 095
Maximum	59 566

Obrázek 3 Monte Carlo simulace



6 Citlivostní analýza

V této části diplomové práce byla pro každou použitou metodu provedena jednocestná citlivostní analýza. U každé metody byl zvolen vhodný parametr, který se změnil a zjišťoval se dopad této změny na model. Poté byly vyhodnoceny dopady těchto změn na model. Jednotlivé citlivostní analýzy jsou uvedeny níže.

Poměrová meta-analýza

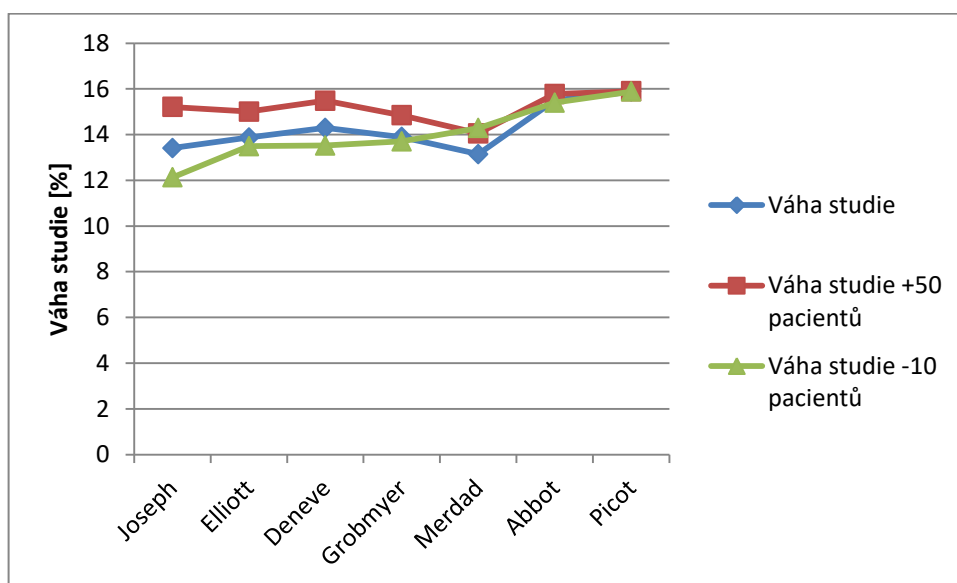
U poměrové meta-analýzy se posuzovala citlivost této metody, při změně celkového počtu pacientek v dané studii na změnu váhy této studie. Počet pacientek s komplikacemi zůstal nezměněný. Pro ověření citlivosti byly zvoleny dvě změny vstupních parametrů. Při jedné byl u každé studie navýšen celkový počet pacientek o 50 a u druhé snížen o 10. Při změně parametru, kdy se snižoval počet pacientek, musel být brán zřetel na to, aby nedošlo k situaci, kdy by byl celkový počet pacientek nižší, než počet pacientek s komplikacemi. Vzhledem k tomu, že některé studie zahrnovaly menší vzorek pacientek, nemohlo dojít k většímu snížení. V tabulce 13 je uvedeno, jak se měnily váhy jednotlivých studií, když byl navýšen nebo snížen celkový počet pacientek. Tyto hodnoty byly zaneseny do grafu 6, kde můžeme graficky vidět porovnání těchto změn.

Citlivostní analýza prokázala, že pokud dojde k navýšení celkového počtu pacientek, dojde i ke zvýšení váhy dané studie a naopak (viz graf 6). Z výsledků je také patrné, že největší rozdíl mezi původní váhou studie a váhou studie, kde byl zvýšen nebo snížen celkový počet pacientek, je u studií, které zahrnovaly menší vzorek pacientek. Naopak u studií, kde byl velký vzorek pacientek, došlo k malé změně. Z čehož tedy vyplývá, že větší váhu mají ty studie, do kterých je zahrnut větší počet pacientek. Pouze u studie Merdat^[80] et al. došlo při snížení celkového počtu pacientek ke zvýšení váhy studie, k této odchylce mohlo dojít v důsledku toho, že celkový počet pacientek byl skoro roven počtu pacientek s komplikacemi.

Tabulka 13 Změny váhy studií

Autor	Váha studie/pac. s komplikacemi/celkový počet	Váha studie/pac. s komplikacemi/ navýšený celkový počet pac.	Váha studie/pac. s komplikacemi/sníž ený celkový počet pac.
Joseph	13,407 / 6 / 35	15,213 / 6 / 85	12,129 / 6 / 25
Elliott	13,873 / 21 / 67	15,005 / 21 / 117	13,495 / 21 / 57
Deneve	14,293 / 5 / 42	15,481 / 5 / 92	13,523 / 5 / 32
Grobmyer	13,896 / 35 / 78	14,848 / 35 / 128	13,702 / 35 / 68
Merdad	13,142 / 32 / 45	14,051 / 32 / 95	14,288 / 32 / 35
Abbot	15,504 / 7 / 100	15,774 / 7 / 150	15,398 / 7 / 90
Picot	15,884 / 196 / 1113	15,898 / 196 / 1163	15,881 / 196 / 1103

Graf 6 Porovnání váhy studií



Kumulativní meta-analýza

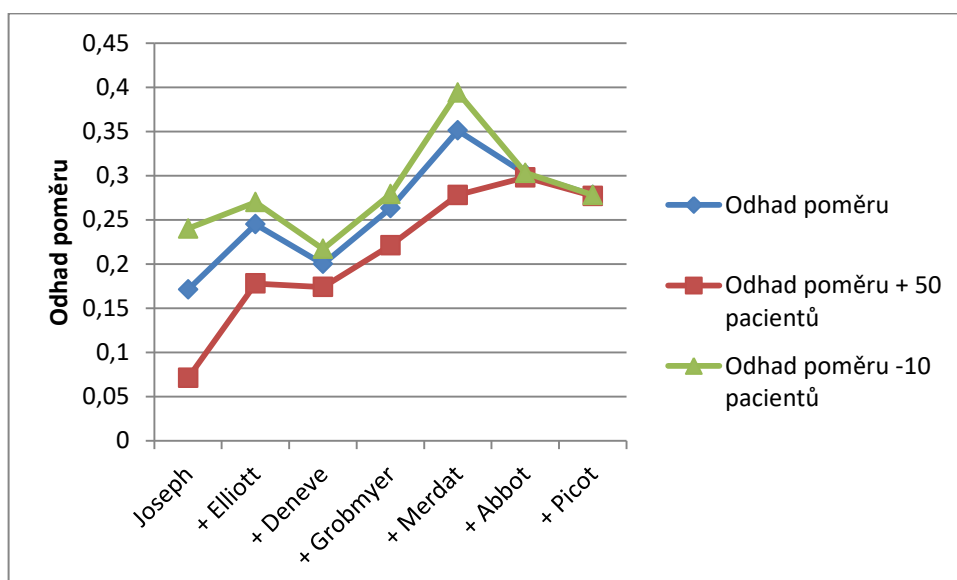
Při posouzení citlivosti kumulativní meta-analýzy se zkoumalo jaký vliv na model má změna celkového počtu pacientek v dané studii na odhad poměru počtu pacientek s komplikacemi vůči celkovému počtu pacientek. Navýšení a snížení celkového počtu pacientek bylo stejné jako u poměrové meta-analýzy. Tedy v prvním případě byl celkový počet navýšen o 50 pacientek a ve druhém snížen o 10 pacientek. V tabulce 14 je uvedeno, jak se měnily odhadované poměry jednotlivých studií, když byl navýšen nebo snížen celkový počet pacientek. Tyto hodnoty byly zaneseny do grafu 7, kde můžeme graficky vidět porovnání těchto změn.

Citlivostní analýza prokázala, že pokud dojde ke zvýšení celkového počtu pacientek a počet pacientek s komplikacemi zůstane stejný, dojde ke snížení odhadovaného poměru a naopak (viz graf 7). U studií, kde je menší vzorek pacientek, je tento rozdíl patrnější, tedy větší. Naopak studie, které obsahovali dostatečně velký vzorek pacientek, je tento rozdíl daleko menší. Na základě těchto výsledků lze tedy říci, že čím větší je rozdíl v počtu pacientek s komplikacemi a celkovým počtem pacientek, tím je odhadovaný poměr menší a tím je klinická účinnost zdravotnické techniky větší.

Tabulka 14 Odhadované poměry pacientek s komplikacemi vůči celkovému počtu pacientek

Autor	Odhad poměru/pac. s komplikacemi/celkový počet pac.	Odhad poměru/pac. s komplikacemi/ navýšený celkový počet pac.	Odhad poměru/pac. s komplikacemi/snížený celkový počet pac.
Joseph	0,171 / 6 / 35	0,071 / 6 / 85	0,24 / 6 / 25
+ Elliott	0,245 / 21 / 67	0,178 / 21 / 117	0,27 / 21 / 57
+ Deneve	0,2 / 5 / 42	0,174 / 5 / 92	0,217 / 5 / 32
+ Grobmyer	0,263 / 35 / 78	0,221 / 35 / 128	0,279 / 35 / 68
+ Merdat	0,351 / 32 / 45	0,278 / 32 / 95	0,394 / 32 / 35
+ Abbot	0,302 / 7 / 100	0,298 / 7 / 150	0,303 / 7 / 90
+ Picot	0,278 / 196 / 1113	0,277 / 196 / 1163	0,278 / 196 / 1103

Graf 7 Odhady poměru počtu pacientek s a bez komplikací



Markovův model

Citlivostní analýza pro Markovův model, byla použita pro posouzení změny pravděpodobnosti vzniku lokální recidivy na počet pacientek v jednotlivých stavech v prvním, desátém, dvacátém, třicátém, čtyřicátém a padesátém roce. Pravděpodobnost lokální rekurence byla zvýšena o 0,2 a o 0,4 (viz tabulka 15) a poté byly vyhodnoceny výsledky změn ve sledovaných letech (viz tabulky 16 – 17). Počet pacientek vstupujících do modelu byl 1113.

Z citlivostní analýzy vyplývá, že pokud dojde ke zvýšení výskytu lokální rekurence, dochází ke zvýšení úmrtnosti pacientek a zvýší se i počet pacientek ve stavu bez onemocnění po lokální rekurenci. Naopak klesá počet pacientek vstupujících do stavů bez rekurence, lokální rekurence a jiná rekurence. Na základě těchto výsledků lze tedy říci, že přesnost Markovova modelu pro zhodnocení terapeutické účinnosti přístroje závisí na

kvalitě a přesnosti rozdělení pravděpodobností přechodu mezi jednotlivými stavy. Pokud by byly tyto pravděpodobnosti přechodu nesprávně zvoleny, došlo by ke zkreslení terapeutické účinnosti daného přístroje.

Tabulka 15 Změna pravděpodobnosti lokální rekurence

Stavy	Pravděpodobnost		
	Původní	Větší výskyt lokální rekurence o 0,2	Většího výskyt lokální rekurence o 0,4
Bez rekurence	0,97954	0,77954	0,57954
Lokální rekurence	0,00371	0,20371	0,40371
Jiná rekurence	0,0098	0,0098	0,0098
Bez onemocnění po lokální rekurenci	0	0	0
Smrt z jakýchkoliv příčin	0,00695	0,00695	0,00695

Tabulka 16 Původní počet patientek v jednotlivých stavech

Roky	Bez rekurence	Lokální rekurence	Jiná rekurence	Bez onemocnění po lokální rekurenci	Smrt z jakýchkoliv příčin
1	1068	4	14	4	23
10	887	3	15	27	181
20	721	3	13	37	339
30	586	2	12	38	474
40	477	2	10	36	589
50	388	1	8	31	684

Tabulka 17 Počet patientek v jednotlivých stavech po zvýšení lokální rekurence o 0,2

Roky	Bez rekurence	Lokální rekurence	Jiná rekurence	Bez onemocnění po lokální rekurenci	Smrt z jakýchkoliv příčin
1	850	3	26	213	23
10	706	3	22	144	239
20	574	2	16	97	424
30	467	2	12	67	565
40	380	1	9	49	674
50	309	1	7	36	760

Tabulka 18 Počet patientek v jednotlivých stavech po zvýšení lokální rekurence o 0,4

Roky	Bez rekurence	Lokální rekurence	Jiná rekurence	Bez onemocnění po lokální rekurenci	Smrt z jakýchkoliv příčin
1	632	2	33	423	23
10	525	2	29	261	297
20	427	2	19	156	510
30	347	1	13	96	656
40	294	1	10	67	741
50	229	1	7	41	835

Monte Carlo

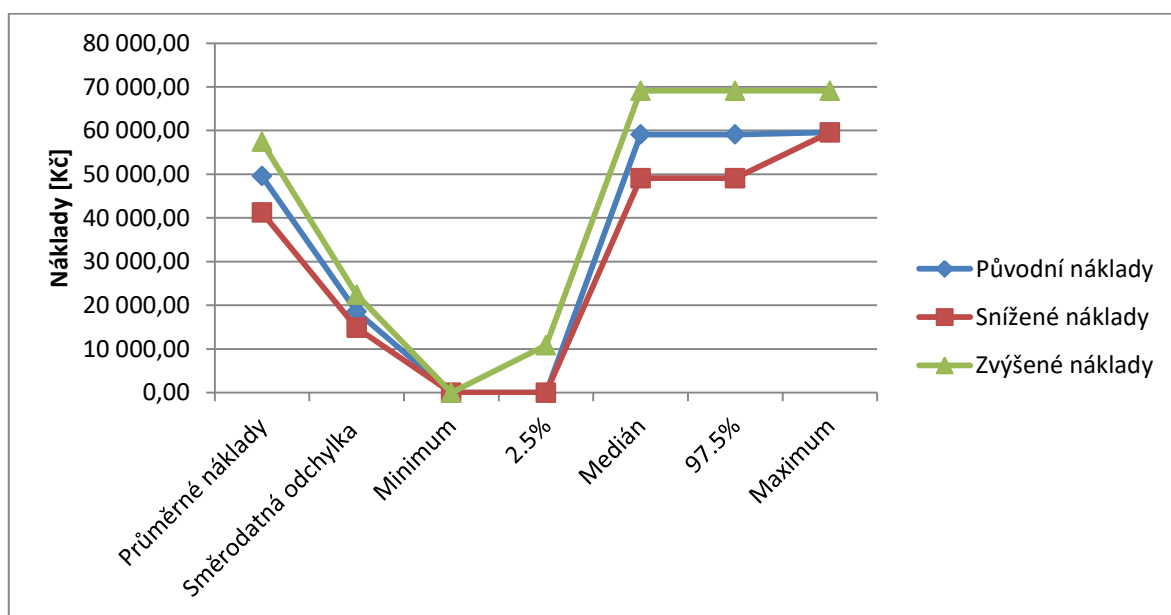
Citlivostní analýza pro Monte Carlo simulaci, byla provedena pro posouzení změny nákladů ve stavu bez rekurence na celkové statistické ukazatele nákladů v prvním roce po intraoperativní radioterapii. Původní náklady ve stavu bez rekurence činily 59 905 Kč a byly zvýšeny a sníženy o 10 000 Kč.

Z citlivostní analýzy vyplývá, že dojde-li ke zvýšení nákladů ve stavu bez rekurence, zvýší se i celkové průměrné náklady na pacientku a naopak. Minimum nákladů je vždy 0, což je dáno tím, že stav bez onemocnění po lokální rekurenci má v tomto roce pravděpodobnost 0. Tato pravděpodobnost se mění až s postupem času. Souhrn statistický údajů je uveden v tabulce 19. Toto je i graficky znázorněno v grafu 8. Pokud tedy využijeme simulaci Monte Carlo pro hodnocení nákladů na pacientku z pohledu terapeutických outcomes, je nutné mít vždy co nejnovější údaje o nákladech spojených s touto terapií, aby nedocházelo k nepřesným výsledkům například o průměrných nákladech a jiných statistických ukazatelích. Pro přesnost této simulace je také nutné zvolit dostatečně velký počet iterací, které nasimulují jednotlivé možné situace, které mohou nastat.

Tabulka 19 Vliv nákladů na statistické ukazatele

Statistické údaje	Původní náklady [Kč]	Snížené náklady [Kč]	Zvýšené náklady [Kč]
Průměrné náklady	49 572,82	41 244,60	57 423,19
Směrodatná odchylka	18 563,41	14 837,40	22 425,54
Minimum	0	0	0
2.5%	0	0	10 833
Medián	59 095	49 095	69 095
97.5%	59 095	49 095	69 095
Maximum	59 566	59 566	69 095

Graf 8 Vliv nákladů na statistické údaje



7 Diskuze

Cílem diplomové práce bylo zhodnotit využití meta-analýzy, Markovových modelů a dalších integračních metod při hodnocení klinických outcomes u zdravotnické techniky. Na základě informací ze současného stavu problematiky vytvořit návrh postupu při využití těchto metod pro potřeby hodnocení zdravotnické techniky. Ověřit funkčnost navrhovaného postupu pro zvolené metody pomocí vhodných software. A pomocí citlivostní analýzy stanovit možné limitace takového postupu hodnocení klinických outcomes u zdravotnické techniky.

Na základě prostudovaných materiálů byly vybrány tři rozhodovací metody, a to meta-analýzy, Markovovy modely a simulace Monte Carlo. K těmto třem metodám byly následně doplněny studie, které tyto metody používaly při hodnocení klinických outcomes. Poté byl pro tyto metody navržen obecný návrh postupu, na základě jakých dat je vhodné zvolit danou metodu pro potřeby hodnocení zdravotnické techniky. Pomocí software TreeAge 2009 a OpenMeta[analyst] byla ověřena funkčnost toho navrhovaného postupu. Pro ověření navrhovaného postupu byl vybrán přístroj intrabeam při intraoperativní radioterapii karcinomu prsu, kdy se ověřovaly terapeutické klinické outcomes. Data pro ověření jednotlivých metod byla získána z odborných studií zabývajících se touto metodou léčby. Na závěr byla provedena citlivostní analýza vybraných metod a byly stanoveny možné limitace hodnocení klinických outcomes u zdravotnické techniky.

Pro posouzení využití rozhodovacích modelů (meta-analýzy, Markovovy modely a Monte Carlo simulace) bylo nutné rozšířit teoretický základ o principech jednotlivých metod o studie, ve kterých případech byly jednotlivé metody použity pro hodnocení klinických outcomes. Vzhledem k tomu, že problematikou HTA se v ČR zabývají jen malé akademické skupiny jako například České vysoké učení technické v Kladně (CzechHTA) a Masarykova univerzita v Brně (Institut biostatistiky a analýz). A také většinou komerčně orientovaná iHETA a CEEOR s.r.o., nebylo možné dohledat jakékoliv studie zabývajících se využitím integračních metod u zdravotnické techniky v rámci České republiky. Což je dáno především, že zde není žádné legislativní ukotvení zabývajících se problematikou HTA. Pouze léčivé přípravky tvoří výjimku pod vedením SÚKLu, které částečně využívají metody HTA. Proto byly studie doplněny pouze ze zahraničních zdrojů. Nejprve byly najity studie, kde byly využity klinické outcomes ve zdravotnictví v rámci HTA (prevence, terapie, diagnostika, farmakologie, atd.) a poté byly pro potřeby vytvoření návrhu postupu ještě rozšířeny o studie, kde se zabývaly využitím integračních metod pro klinické outcomes u konkrétní zdravotnické techniky.

Při sestavování návrhu postupu využití jednotlivých integračních metod pro hodnocení zdravotnické techniky z pohledu klinických outcomes se vycházelo z teoretických informací a informací získaných ze studií, kde byly jednotlivé integrační metody použity. Návrh postupu byl sestaven tak, aby nejdříve byla zvolená zdravotnická technika, kterou lze zařadit do určitých kategorií (diagnostická x terapeutická zdravotnická technika, podle tříd zdravotnických prostředků), a na základě toho stanovit, jaké klinické

outcomes chceme sledovat. Po definování, jaké klinické outcomes u zdravotnické techniky chceme pozorovat, musíme zvolit vhodná slova pro vyhledávání studií v různých klinických databázích, abychom z nich mohli následně získat data pro modelování. Nevhodně zvolená slova by mohla znamenat, že by se do výběru dostaly i ty studie, které s danou problematikou nesouvisí. Nebo by naopak do tohoto výběru nebyly zařazeny studie, které do hledaného výběru náleží. Data bychom také mohli získat z různých statistických databází a klinických registrů. Tyto data by sloužily například pro výpočet pravděpodobností u Markovových modelů nebo pro simulaci Monte Carlo. Podle toho, kolik a jakých dat bychom našli, bychom zvolili jednu z metod pro modelování. Pokud by se jednalo například o zdravotnickou techniku, která je běžně používána a tudíž na ní existuje dostatečné množství studií s hledanými klinickými outcomes, mohli bychom použít meta-analýzu. Kdyby se jednalo o zdravotnickou techniku, která by byla nová, a neexistovalo by na ní dostatečné množství validních studií a my bychom chtěli například zjistit, jaká by byla pravděpodobnost vzniku jednotlivých klinických outcomes, mohli bychom použít simulaci Monte Carlo, která by nám nasimulovala situace, v závislosti na počtu iterací, které by mohly nastat. Pomocí Markovova modelu bychom zase mohli například zjistit pravděpodobnost přechodu z jednotlivých klinických stavů ve stanoveném časovém horizontu. Pro správnou funkčnost modelu by bylo nutné stanovit co nejpresnější pravděpodobnosti, aby nedocházelo ke zkreslení výsledků. Výsledky z těchto modelů a simulací se vyhodnotí a poté se mohou porovnat s výsledky jednotlivých studií a z toho pak vyvodit určité závěry.

Ověření navrhovaného postupu pro meta-analýzy bylo zpracováno pomocí software OpenMeta[analyst]. K ověření byl vybrán přístroj intrabeam a ověřovala se terapeutická účinnost tohoto přístroje z pohledu vzniku komplikací u pacientek s karcinomem prsu. Bylo prohledáno několik databází, zvolená slova pro vyhledávání byla intraoperativ radiotherapy, intrabeam, complication, clinical effectiveness. Do meta-analýzy byly zahrnuty studie, které uváděly počet pacientek s komplikacemi a obsahovaly celý text. Meta-analýza nezohledňovala, o jaké komplikace se jednalo. Do modelu bylo nakonec vybráno 7 studií. Na základě dat z těchto studií byla vytvořena poměrová met-analýza, kumulativní meta-analýza a leave one out meta-analýza. Interval spolehlivosti pro každou met-analýzu byl stanoven na 95%. Poměrová meta-analýza posuzovala vliv počtu pacientek s a bez komplikací. Na základě této vytvořené meta-analýzy bylo zjištěno, že čím větší byl tento rozdíl, tím menší byl i odhadovaný poměr, který ukazoval úspěšnost této léčby z pohledu vzniku komplikací. Dále byla také stanovena váha jednotlivých studií. Váha studie byla tím vyšší, čím vyšší byl celkový počet pacientek zahrnutý do studie, naopak studie, které pracovaly s menším celkovým počtem pacientek, měly váhu studie nižší. Při kumulativní meta-analýze se zkoumalo, jak se postupně měnil odhad poměru pacientek s komplikacemi a bez komplikací u jednotlivých studií po přičtení k předcházejícím studiím. Čím více studií bylo zahrnuto do tohoto modelu, tím přesnější byl i odhadovaný poměr pacientek s a bez komplikací. Pro každou studii byla také vypočítána směrodatná odchylka. Nakonec byla provedena leave one out meta-analýza. Tato meta-analýza ukazuje jak jednotlivé studie, které byly zahrnuty do meta-analýzy, ovlivňují

celkový odhadovaný poměr, když jsou z této meta-analýzy vynechány. Čím menší je tento poměr, tím více studie ovlivňuje celkový odhad poměru.

Ověření navrhovaného postupu Markovova modelu bylo zpracováno pomocí software TreeAge 2009. Opět byl vybrán přístroj intrabeam a ověřovala se pravděpodobnost vzniku stavu bez rekurence, s lokální rekurencí, jinou rekurencí, bez onemocnění po lokální rekurenci a úmrtí z jakýchkoliv příčin. Jednotlivé pravděpodobnosti přechodu z jednoho stavu do druhého byly převzaty ze studie Picot et al.^[59]. Pouze riziko úmrtí z jakýchkoliv příčin bylo převzato z Českého statistického úřadu pro rok 2015. Protože je stav lokální rekurence pouze dočasný, pacientka může v tomto stavu setrvat jen jeden cyklus. Délka jednoho cyklu byla jeden rok a časový horizont modelu byl 50 let. Na základě těchto pravděpodobností bylo zjištěno, že v průběhu let klesá pravděpodobnost vstupu pacientek do stavu bez rekurence a naopak se zvyšuje pravděpodobnost jejich mortality. Což bylo dáno především zvyšujícím se věkem pacientek. U ostatních stavů nebyl rozdíl pravděpodobností tak značný, protože byla u nich malá pravděpodobnost, že do nich pacientky vstoupí.

Ověření metody Monte Carlo bylo provedeno pomocí software TreeAge 2009 a hodnotil se přístroj intrabeam. Pro simulaci byl použit Markovův model se stejnými pravděpodobnostmi i klinickými outcomes. Výsledkem simulace bylo spočítání pravděpodobnosti průměrných nákladů na pacientku během prvního roku. Vstupní náklady pro jednotlivé stavy byly převzaty ze studie Picot et al.^[59]. Pro tento druh simulace byla vybrána mikrosimulace (individuální simulace pro pacienta). Tato simulovaná analýza, byla vybrána, proto aby mohla být dat spojena s jednotlivými pacientkami. Tato technika analýzy se používá k tomu, aby spouštěla jednotlivé testy napříč modelem a nikoliv, aby hodnotila model na úrovni kohorty. Průběh testování rozšiřuje možnosti modelování tím, že umožňuje, aby byla data spojena s jednotlivými pacientky. Před spuštěním simulace bylo zvoleno 1000 iterací, čímž byla zajištěna dostatečná přesnost simulování. Na základě této simulace bylo vypočteno, že průměrné náklady na pacientku v prvním roce byly 49572,82 Kč se směrodatnou odchylkou 18563,41 Kč.

Na závěr byla provedena citlivostní analýza pro všechny použité metody. A na základě těchto výsledků a informací získaných ze studií byly stanoveny možné limitace hodnocení klinických outcomes u zdravotnické techniky.

U poměrové meta-analýzy se posuzovala citlivost této metody, při změně celkového počtu pacientek v dané studii na změnu váhy této studie. Počet pacientek s komplikacemi zůstal nezměněný. Pro ověření citlivosti poměrové meta-analýzy byly zvoleny dvě změny vstupních parametrů. Při jedné byl u každé studie navýšen celkový počet pacientek o 50 a u druhé snížen o 10. Citlivostní analýzou bylo prokázáno, že pokud by studie obsahovala vyšší celkový počet pacientek, měla by i tato studie větší váhu a naopak. Tedy obecně by platilo, že studie s větším počtem zahrnutých pacientů by měly větší váhu, než studie s menším počtem zahrnutých pacientů. Při citlivostní analýze kumulativní meta-analýzy byl pozorován vliv změny celkového počtu pacientek na odhad poměru pacientek s a bez komplikací. Navýšení a snížení počtu pacientek bylo stejné jako

u poměrové meta-analýzy. Citlivostní analýzou bylo prokázáno, že dojde-li ke zvýšení celkového počtu pacientek a počet pacientek s komplikacemi by zůstal stejný, došlo by ke snížení odhadovaného poměru a naopak. Na základě těchto výsledků by šlo tedy říci, že čím větší by byl rozdíl v počtu pacientek s komplikacemi a celkovým počtem pacientek, tím by byl odhadovaný poměr menší a tím by byla terapeutická účinnost zdravotnické techniky větší. Na základě těchto poznatků a poznatků ze studií byly stanoveny limitace tohoto postupu. Hlavními faktory limitace při provádění meta-analýzy bylo použití nevhodných slovních spojení pro vyhledávání, kdy mohly být zahrnuty do meta-analýzy nesprávné studie nebo naopak správné studie zahrnuty do meta-analýzy nebyly, dále nehomogenita jednotlivých studií, kvalitativně nestejně studie, nepřesně popsána metodika studií, díky čemuž mohlo dojít k zastření výsledků, prohledávání vhodných databází, počet pacientů zahrnutých do studie. Toto všechno mohlo vést ke zhoršení kvality meta-analýzy. Pro zlepšení kvality prováděné meta-analýzy by bylo možné si zvolit vhodné logické operátory pro zúžení nebo rozšíření vyhledávaných výsledků, použít různé stupnice pro hodnocení metodické kvality studií, vyhledávání provádět více recenzenty, kdy například jeden bude vyhledávat studie a druhý je bude kontrolovat, stanovit interval spolehlivosti studií.

Citlivostní analýza pro Markovův model, byla použita pro posouzení změny pravděpodobnosti vzniku lokální recidivy na počet pacientek v jednotlivých stavech v daných letech. Pravděpodobnost lokální rekurence byla zvýšena o 0,2 a o 0,4 a poté byly vyhodnoceny výsledky změn ve sledovaných letech. Počet pacientek vstupujících do modelu byl 1113. Z citlivostní analýzy vyplynulo, že dojde-li ke zvýšení výskytu lokální rekurence, došlo by ke zvýšení mortality pacientek a zvýšil by se i počet pacientek ve stavu bez onemocnění po lokální rekurenci. Naopak by klesnul počet pacientek vstupujících do stavů bez rekurence, lokální rekurence a jiná rekurence. Na základě těchto výsledků by bylo možné říci, že přesnost Markovova modelu pro hodnocení terapeutické účinnosti přístroje by byla závislá na kvalitě a přesnosti rozdělení pravděpodobností přechodu mezi jednotlivými stavy. Pokud by byly tyto pravděpodobnosti přechodu nesprávně zvoleny, došlo by ke zkreslení terapeutické účinnosti daného přístroje. Hlavními faktory limitace tohoto postupu by tedy byla špatně zvolená nebo spočítaná pravděpodobnost přechodů mezi jednotlivými stavy (nevhodná data pro výpočet pravděpodobnosti), délka zvolených cyklů, časový horizont.

Citlivostní analýza pro Monte Carlo simulaci, byla provedena pro posouzení změny nákladů ve stavu bez rekurence na celkové statistické ukazatele nákladů na pacientku v prvním roce po intraoperativní radioterapii. Původní náklady ve stavu bez rekurence činily 59 905 Kč a byly zvýšeny a sníženy o 10 000 Kč. Z citlivostní analýzy bylo zjištěno, že pokud by došlo ke zvýšení nákladů ve stavu bez rekurence, zvýší se celkové průměrné náklady na pacientku a naopak. Pokud bychom využily simulaci Monte Carlo pro hodnocení nákladů na pacientku z pohledu terapeutických outcomes, bylo by nutné mít vždy co nejnovější údaje o nákladech spojených s touto terapií, aby nedocházelo k nepřesným výsledkům. Hlavními faktory limitace by byl počet zvolených iterací, simulující jednotlivé situace, počet spuštěných simulací modelu (jednou pro hlavní analýzu

a poté na řadu alternativních senzitivních analýz například pro uvažované alternativní předpoklady týkající se diskontní sazby a odhadované kvality života), pravděpodobnosti přechodu mezi jednotlivými stavy.

8 Závěr

Cílem této diplomové práce bylo zhodnotit využití meta-analýz a jiných integračních metod pro hodnocení klinických outcomes u zdravotnické techniky a na základě toho navrhnout postup, kdy jakou metodu použít. Dalším cílem bylo ověření funkčnosti navrhovaného postupu a pomocí citlivostní analýzy byly stanoveny možné limitace.

Nejprve byly v této práci teoreticky popsány meta-analýzy a další integrační metody. Poté byly na základě současného stavu vybrány meta-analýzy, Markovovy modely a metoda Monte Carlo pro hodnocení klinických outcomes u zdravotnické techniky. K těmto metodám byly následně doplněny studie, kde byly jednotlivé metody použity. Na základě znalostí získaných ze studií byl navržen model postupu pro použití vybraných metod při hodnocení klinických outcomes u ZT. Funkčnost navrhovaného postupu byla testována pro každou metodu na přístroji intrabeam.

Při ověřování tohoto postupu pomocí meta-analýzy byla posuzována terapeutické účinnost přístroje v závislosti na vzniku komplikací. Jako klinická outcomes byly tedy zvoleny komplikace pacientek léčených tímto přístrojem. Pro sběr dat bylo prohledáno několik databází, ze kterých byly vybrány vhodné studie pro zařazení do meta-analýzy. Poté byla pomocí programu OpenMeta[analyst] vytvořena poměrová meta-analýza, kumulativní meta-analýza a leave one out meta-analýza, ve kterých byl pozorován vliv počtu pacientek s komplikacemi vůči celkovému počtu pacientek na terapeutický účinek přístroje. Výsledky z těchto meta-analýz byly následně podrobeny citlivostní analýze, díky které bylo prokázáno, že čím větší byl rozdíl v počtu pacientek s komplikacemi a celkovým počtem pacientek, tím byla léčba pomocí přístroje intrabeam úspěšnější. Na základě těchto údajů pak byly stanoveny limitace pro meta-analýzu. Hlavními limitacemi ovlivňující kvalitu meta-analýzy byly použití nevhodných slovních spojení pro vyhledávání, kdy by mohlo dojít k zařazení nesprávných studií do meta-analýzy nebo by naopak byly opomenuty správné, dále prohledávání vhodných databází, nehomogenita jednotlivých studií, kvalitativně nestejné studie, nepřesně popsaná metodika studií, díky čemuž mohlo dojít k zastření výsledků, počet pacientů zahrnutých do studie. Toto všechno mohlo vést ke zhoršení kvality meta-analýzy.

Při ověřování navrhovaného postupu pomocí Markovova modelu byla počítána pravděpodobnost jednotlivých klinických stavů v následujících letech. Model byl vytvořen a nasimulován pomocí programu TreeAge 2009. Jako klinické outcomes a tedy i přechodové stavy v modelu byly zvoleny následovně: bez rekurence, lokální rekurence, jiná rekurence, bez onemocnění po lokální rekurenci, smrt z jakýchkoliv příčin. Pravděpodobnosti přechodu z jednoho stavu do druhého byly převzaty ze studie od Picot et al.^[59]. Protože stav lokální rekurence byl pouze dočasný, pacientka v tomto stavu mohla setrvat jen jeden cyklus. Délka jednoho cyklu byla jeden rok a časový horizont modelu byl 50 let. Výsledky z Markovova modelu byly následně podrobeny citlivostní analýze, kde byl zjišťován vliv změny pravděpodobností jednotlivých stavů na počet pacientek, které do těchto stavů vstoupily. Čím větší byla pravděpodobnost pacientek, že vstoupí do stavu bez

rekurence, tím byla větší úspěšnost léčby při použití přístroje intrabeam. Tím bylo prokázáno, že přesnost stanovených pravděpodobností zásadně ovlivňuje úspěšnost terapeutického účinku přístroje. Na základě těchto poznatků bylo možné stanovit limitace pro ten postup. Klíčovým omezením přesnosti takového modelu bylo správné rozdělení pravděpodobností přechodu mezi jednotlivými stavy, délka zvolených cyklů a časový horizont modelu.

Při ověřování navrhovaného postupu pomocí metody Monte Carlo nebyla posuzována terapeutická účinnost, ale náklady na pacientku během prvního roku. Pravděpodobnost nákladů na pacientku byla počítána z pohledu klinických stavů, ve kterých se pacientka nacházela. Simulace tohoto modelu byla provedena v programu TreeAge 2009. Metoda Monte Carlo vycházela z Markovova modelu, kde byly využity jak jednotlivé stavy, tak i pravděpodobnosti přechodu mezi těmito stavy. Výsledky pak byly podrobeny citlivostní analýze, pomocí které byl zkoumán vliv změny nákladů ve stavu bez rekurence na celkové statistické ukazatele nákladů na pacientku v prvním roce. Bylo zjištěno, že čím větší byly náklady ve stavu bez rekurence, tím byly větší i průměrné náklady na pacientku. Na základě těchto poznatků bylo možné stanovit limitace pro ten postup. Hlavní limitací přesnosti tohoto modelu bylo počet zvolených iterací, simulující jednotlivé situace, počet spuštěných simulací modelu.

Seznam použité literatury

- [1].MEDICAL TRIBUNE CZ. 2009. *Health Technology Assessment (HTA) jako standardní postup hodnocení zdravotních technologií* [online]. [cit. 2015-05-18]. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/13637-health-technology-assessment-hta-jako-standardni-postup-hodnoceni-zdravotnich-technologii>
- [2].Wikipedia. 2015. *Health technology assessment* [online]. [cit. 2015-05-18]. Dostupné z: http://en.wikipedia.org/wiki/Health_technology_assessment
- [3].SČSF. 2013. *Health Technology Assessment přednáška* [online]. [cit. 2015-05-18]. Dostupné z: <http://www.scsf.cz/index.php/zahranici/prednasky/125-health-technology-assessment-prednaska>
- [4].ZDRAVOTNICTVÍ A MEDICÍNA. 2012. *Implementace systému hodnocení zdravotnických technologií v ČR. Naleznou lékaři, ekonomové a politici společnou řeč?* [online]. [cit. 2015-05-18]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/mlada-fronta-zdravotnicke-noviny-zdn/implementace-systemu-hodnoceni-zdravotnickych-technologii-v-cr-naleznou-lekari-ekonomove-a-politici-spolecnou-rec-468248>
- [5].GOODMAN, Clifford S. 2014. *HTA 101 INTRODUCTION TO HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT*. Virginia, USA.
- [6].*Advance healthcare Management Institute* [online]. 2013. [cit. 2015-05-18]. Dostupné z: <http://www.advanceinstitute.cz/newsletter/prihlaseni-k-odberu?id=306>
- [7].Ministerstvo zdravotnictví ČR. 2013. *Health Technology Assessment v České republice* [online]. [cit. 2015-05-18]. Dostupné z: <http://www.mzcr.cz/Soubor.ashx?souborID=18159&typ=application/vnd.openxmlformats-officedocument.word&nazev=HTA%20v%20%20C4%8CR%20-%20%20text%20pro%20novin%C3%A1%C5%99e.DOCX>.
- [8].MICHALEK, Tomáš, Lenka HEBÁKOVÁ, Leonhard HENNEN, Constanze SCHERZ, Linda NIERLING a Julia HAHN. 2014. *Technology Assessment and Policy Areas of Great Transitions*. Praha: INFORMATORIUM. ISBN 978-80-7333-106-1.
- [9].DUŠEK, Ladislav, Jan ŽALOUDEK, Jana KOPTÍKOVÁ, Jan MUŽÍK, Jitka ABRAHÁMOVÁ, Rostislav VYZULA a Jiří VORLÍČEK. *Data base for health technology assessment (HTA) in oncology - an educational model for HTA information background. In HTAi 2004 HTA in "Real-Time" The 1st Annual Meeting in Krakow, Poland*. Brno, Česká republika: House of Masaryk University, Technical University Campus, Kraví Hora, Brno, 2004. s. 25 - 46, 22 s. ISBN 80-210-3395-9.
- [10]. BANTA, David a Egon JONSSON. 2009. *International Journal of Technology Assessment in Health Care.: International Journal of Technology Assessment in Health Care*. (25): 1-6. ISSN 0266-4623.
- [11]. SULLIVAN, Richard, Jeffrey PEPPERCORN, Karol SIKORA a et al. 2011. *Lancet Oncology, The: Delivering affordable cancer care in high-income countries*. **12**(10): 933–980. ISSN 1470-2045.

- [12]. NEUMANN, Peter J. a Milton C. WEINSTEIN. 2010. *New England Journal of Medicine: Legislating against Use of Cost-Effectiveness Information*. **16**. ISSN 0028-4793.
- [13]. EUnetHTA. *History* [online]. [cit. 2015-05-18]. Dostupné z: <http://www.eunethta.eu/about-us/history>
- [14]. *SDĚLENÍ KOMISE: Účinné, dostupné a odolné systémy zdravotní péče*. 2014. Brusel.
- [15]. EUnetHTA. *EUnetHTA and the HTA Network* [online]. [cit. 2015-05-18]. Dostupné z: <http://www.eunethta.eu/eunethta-and-hta-network>
- [16]. *SMĚRNICE EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY 2011/24/EU: o uplatňování práv pacientů v přeshraniční zdravotní péči*. 2011. In: . Brusel.
- [17]. EUnetHTA. *HTA Core Model® Online* [online]. [cit. 2016-05-06]. Dostupné z: <https://meko.thl.fi/htacore/ViewApplication.aspx?id=23765>
- [18]. EUnetHTA. *Home HTA Core Model®* [online]. [cit. 2016-05-06]. Dostupné z: <http://www.eunethta.eu/hta-core-model>
- [19]. SISYFOS. 2007. *Metaanalýza* [online]. [cit. 2015-05-18]. Dostupné z: <http://www.sysifos.cz/index.php?id=slovník&act=zobrazit&idd=&pismo=&vyraz=1189079396&heslo=Metaanal%FDza>
- [20]. MECCARIELLO, Pasqua, Rosanna CASTALDO, Luis MONTESINOS, Eugenio GUGLIELMELLI a Leandro PECCHIA. XIV Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing 2016. *IFMBE Proceedings*. 2016, **57**, 994-996. ISSN 1680-0737.
- [21]. PENG, J.C., J. SHEN, Q. ZHU a ZH. RAN. The impact of *Clostridium difficile* on surgical rate among ulcerative colitis patients: A systemic review and meta-analysis. *Saudi Journal of Gastroenterology*. 2015, **21**(4): 208-212. ISSN 1998-4049. Dostupné také z: <http://www.saudijgastro.com/text.asp?2015/21/4/208/161644>
- [22]. WESTWOOD, Marie, Manuela JOORE, Penny WHITING, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR-TK) mutation testing in adults with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment* [online]. 2014, **18**(32), - [cit. 2016-05-07]. DOI: 10.3310/hta18320. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-18/issue-32>
- [23]. WESTWOOD, Marie, Bram RAMAEKERS, Penny WHITING, et al. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment*. 2015, **19**(96), 1-236. DOI: 10.3310/hta19960. ISSN 1366-5278. Dostupné také z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-19/issue-96>
- [24]. CRATHORNE, Louise, Nicola HUXLEY, Marcela HAASOVA, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating cancer treatment-induced anaemia (including review

- of technology appraisal no. 142): a systematic review and economic model. *Health Technology Assessment* [online]. 2016,**20**(13), 1-588 [cit. 2016-05-06]. DOI: 10.3310/hta20130. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-20/issue-13>
- [25]. WARDLAW, Joanna, Miriam BRAZZELLI, Hector MIRANDA, et al. An assessment of the cost-effectiveness of magnetic resonance, including diffusion-weighted imaging, in patients with transient ischaemic attack and minor stroke: a systematic review, meta-analysis and economic evaluation. *Health Technology Assessment* [online]. 2014, **18**(27), 1-368 [cit. 2016-05-06]. DOI: 10.3310/hta18270. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-18/issue-27>
- [26]. EDWARDS, Steven J, Charlotta KARNER, Nicola TREVOR, Victoria WAKEFIELD a Fatima SALIH. Dual-chamber pacemakers for treating symptomatic bradycardia due to sick sinus syndrome without atrioventricular block: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* [online]. 2015, **19**(65), 1-210 [cit. 2016-05-06]. DOI: 10.3310/hta19650. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-19/issue-65>
- [27]. BAXTER, Susan, Maxine JOHNSON, Lindsay BLANK, Anna CANTRELL, Shelagh BRUMFITT, Pamela ENDERBY a Elizabeth GOYDER. Non-pharmacological treatments for stuttering in children and adults: a systematic review and evaluation of clinical effectiveness, and exploration of barriers to successful outcomes. *Health Technology Assessment* [online]. 2016,**20**(2), 1-302 [cit. 2016-05-06]. DOI: 10.3310/hta20020. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-20/issue-2>
- [28]. GOODACRE, S, F SAMPSON, M STEVENSON, A WAILOO, A SUTTON, S THOMAS, T LOCKER a A RYAN. Measurement of the clinical and cost-effectiveness of non-invasive diagnostic testing strategies for deep vein thrombosis. *Health Technology Assessment* [online]. 2006, **10**(15), - [cit. 2016-05-06]. DOI: 10.3310/hta10150. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-10/issue-15>
- [29]. ASHFAQ, K, I YAHAYA, C HYDE, L ANDRONIS, P BARTON, S BAYLISS a Y-F CHEN. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of stem cell transplantation in the management of acute leukaemia: a systematic review. *Health Technology Assessment* [online]. 2010, **14**(54), - [cit. 2016-05-06]. DOI: 10.3310/hta14540. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-14/issue-54>
- [30]. FOTR, Jiří, Lenka ŠVECOVÁ, Ivan SOUČEK a Lubomír PEŠÁK. 2007. *Acta Oeconomica Pragensia. Simulace Monte Carlo v analýze rizika investičních projektů*. **15**(2): 32-43. ISSN 0572-3043.
- [31]. HENDL, Jan. 2006. *Přehled statistických metod - Analýza a metaanalýza dat*. 2. Praha: Portál. ISBN 80-7367-123-9.

- [32]. Wikipedia. *Metoda Monte Carlo* [online]. 2015 [cit. 2016-05-06]. Dostupné z: http://www.palisade.com/risk/monte_carlo_simulation.asp
- [33]. Palisade. *Monte Carlo Simulation: What Is It and How Does It Work?* [online]. 2016 [cit. 2016-05-06]. Dostupné z: http://www.palisade.com/risk/monte_carlo_simulation.asp
- [34]. BRYANT, J, AJ CLEGG, MK SIDHU, H BRODIN, P ROYLE a P DAVIDSON. Clinical effectiveness and costs of the Sugarbaker procedure for the treatment of pseudomyxoma peritonei. *Health Technology Assessment*. 2004, 8(7), 1-72. ISSN 1366-5278. Dostupné také z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-8/issue-7>
- [35]. ADI, Y, A JUAREZ-GARCIA, D WANG, et al. Oral naltrexone as a treatment for relapse prevention in formerly opioid-dependent drug users: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* [online]. 2007, 11(6), - [cit. 2016-05-06]. DOI: 10.3310/hta11060. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-11/issue-6>
- [36]. CONNOCK, M, A JUAREZ-GARCIA, S JOWETT, et al. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* [online]. 2007, 11(9), - [cit. 2016-05-06]. DOI: 10.3310/hta11090. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-11/issue-9>
- [37]. MANT, J, RJ MCMANUS, RA OAKES, et al. Systematic review and modelling of the investigation of acute and chronic chest pain presenting in primary care. *Health Technology Assessment*. 2004, 8(2), 1-176. ISSN 1366-5278. Dostupné také z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-8/issue-2>
- [38]. GILLET, Mike, Alan BRENNAN, Penny WATSON, Kamlesh KHUNTI, Melanie DAVIES, Samiul MOSTAFA a Laura J GRAY. The cost-effectiveness of testing strategies for type 2 diabetes: a modelling study. *Health Technology Assessment* [online]. 2015, 19(33), 1-80 [cit. 2016-05-06]. DOI: 10.3310/hta19330. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-19/issue-33>
- [39]. WARD, S, M LLOYD JONES, A PANDOR, M HOLMES, R ARA, A RYAN, W YEO a N PAYNE. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technology Assessment* [online]. 2007, 11(14), - [cit. 2016-05-06]. DOI: 10.3310/hta11140. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-11/issue-14>
- [40]. RACHANENI, Suneetha, Shanteela MCCOOTY, Lee J MIDDLETON, et al. Bladder ultrasonography for diagnosing detrusor overactivity: test accuracy study and economic evaluation. *Health Technology Assessment* [online]. 2016, 20(7), 1-150 [cit. 2016-05-06]. DOI: 10.3310/hta20070. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-20/issue-7>
- [41]. BRUSH, J, K BOYD, F CHAPPELL, et al. The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* [online]. 2011, 15(35), - [cit. 2016-05-06]. DOI:

- 10.3310/hta15350. ISSN 1366-5278. Dostupné z:
<http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-15/issue-35>
- [42]. COLLINS, R, E FENWICK, R TROWMAN, et al. A systematic review and economic model of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of docetaxel in combination with prednisone or prednisolone for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Health Technology Assessment* [online]. 2007, **11**(2), - [cit. 2016-05-06]. DOI: 10.3310/hta11020. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-11/issue-2>
- [43]. KRISTENSEN, Finn Børsum a Helga SIGMUND. 2008. *PŘÍRUČKA PRO HODNOCENÍ ZDRAVOTNICKÝCH TECHNOLOGIÍ*. 2. Kodaň: Státní zdravotnická rada, Dánsko. ISBN 978-87-7676-649-8.
- [44]. SONNENBERG, F. A. a J. R. BECK. Markov Models in Medical Decision Making: A Practical Guide. *Medical Decision Making* [online]. 1993, **13**(4), 322-338 [cit. 2016-05-07]. DOI: 10.1177/0272989X9301300409. ISSN 0272-989x. Dostupné z: <http://mdm.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0272989X9301300409>
- [45]. WARDLAW, Joanna, Miriam BRAZZELLI, Hector MIRANDA, et al. An assessment of the cost-effectiveness of magnetic resonance, including diffusion-weighted imaging, in patients with transient ischaemic attack and minor stroke: a systematic review, meta-analysis and economic evaluation. *Health Technology Assessment* [online]. 2014, **18**(27), 1-368 [cit. 2016-05-07]. DOI: 10.3310/hta18270. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-18/issue-27>
- [46]. EDWARDS, Steven J, Charlotta KARNER, Nicola TREVOR, Victoria WAKEFIELD a Fatima SALIH. Dual-chamber pacemakers for treating symptomatic bradycardia due to sick sinus syndrome without atrioventricular block: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* [online]. 2015, **19**(65), 1-210 [cit. 2016-05-07]. DOI: 10.3310/hta19650. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-19/issue-65>
- [47]. WADE, Ros, Eleftherios SIDERIS, Fiona PATON, Stephen RICE, Stephen PALMER, Dave FOX, Nerys WOOLACOTT a Eldon SPACKMAN. Graduated compression stockings for the prevention of deep-vein thrombosis in postoperative surgical patients: a systematic review and economic model with a value of information analysis. *Health Technology Assessment* [online]. 2015, **19**(98), 1-220 [cit. 2016-05-07]. DOI: 10.3310/hta19980. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-19/issue-98>
- [48]. CORBETT, Mark, Marta SOARES, Gurleen JHUTI, et al. Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* [online]. 2016, **20**(9), 1-334 [cit. 2016-05-07]. DOI: 10.3310/hta20090. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-20/issue-9>

- [49]. SHARMA, Pawana, Dwayne BOYERS, Neil SCOTT, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of open mesh repairs in adults presenting with a clinically diagnosed primary unilateral inguinal hernia who are operated in an elective setting: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* [online]. 2015, **19**(92), 1-142 [cit. 2016-05-07]. DOI: 10.3310/hta19920. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-19/issue-92>
- [50]. BEYNON, R, J HAWKINS, R LAING, et al. The diagnostic utility and cost-effectiveness of selective nerve root blocks in patients considered for lumbar decompression surgery: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess* [online]. 2013, **17**(19), - [cit. 2016-05-07]. DOI: 10.3310/hta17190. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-17/issue-19>
- [51]. BURCH, J, S HINDE, S PALMER, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of technologies used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery: a systematic review and decision-analytical model. *Health Technology Assessment* [online]. 2012, **16**(34), - [cit. 2016-05-07]. DOI: 10.3310/hta16340. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-16/issue-34>
- [52]. SOARES-WEISER, K, Y BRAVO VERGEL, S BEYNON, et al. A systematic review and economic model of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for preventing relapse in people with bipolar disorder. *Health Technology Assessment* [online]. 2007, **11**(39), - [cit. 2016-05-07]. DOI: 10.3310/hta11390. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-11/issue-39>
- [53]. WRIGHT, M, R GRIEVE, J ROBERTS, J MAIN a H THOMAS. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technology Assessment* [online]. 2006, **10**(21), - [cit. 2016-05-07]. DOI: 10.3310/hta10210. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-10/issue-21>
- [54]. PANDOR, A, P THOKALA, T GOMERSALL, et al. Home telemonitoring or structured telephone support programmes after recent discharge in patients with heart failure: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* [online]. 2013, **17**(32), - [cit. 2016-05-07]. DOI: 10.3310/hta17320. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-17/issue-32>
- [55]. BERRY, DA. Bayesian clinical trials. *Nature Reviews Drug Discovery* [online]. 2006, **5**(1), 27-36 [cit. 2016-05-07]. DOI: doi:10.1038/nrd1927. ISSN 1474-1776. Dostupné z: <http://www.nature.com/nrd/journal/v5/n1/full/nrd1927.html>
- [56]. Wikipedia. Bayesovská statistika [online]. 2014 [cit. 2015-05-18]. Dostupné z: http://cs.wikipedia.org/wiki/Bayesovsk%C3%A1_statistika

- [57]. WHITING, Penny, Maiwenn AL, Marie WESTWOOD, et al. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment* [online]. 2015, **19**(58), 1-228 [cit. 2016-05-07]. DOI: 10.3310/hta19580. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-19/issue-58>
- [58]. RAMSAY, Craig R, Temitope E ADEWUYI, Joanne GRAY, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* [online]. 2015, **19**(49), 1-490 [cit. 2016-05-07]. DOI: 10.3310/hta19490. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-19/issue-49>
- [59]. PICOT, Jo, Vicky COPLEY, Jill L COLQUITT, Neelam KALITA, Debbie HARTWELL a Jackie BRYANT. The INTRABEAM® Photon Radiotherapy System for the adjuvant treatment of early breast cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* [online]. 2015, **19**(69), 1-190 [cit. 2016-05-07]. DOI: 10.3310/hta19690. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-19/issue-69>
- [60]. NICHOLSON, Amanda, James MAHON, Angela BOLAND, Sophie BEALE, Kerry DWAN, Nigel FLEEMAN, Juliet HOCKENHULL a Yenai DUNDAR. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA® prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* [online]. 2015, **19**(87), 1-192 [cit. 2016-05-07]. DOI: 10.3310/hta19870. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-19/issue-87>
- [61]. DRETZKE, Janine, Deirdre BLISSETT, Chirag DAVE, et al. The cost-effectiveness of domiciliary non-invasive ventilation in patients with end-stage chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* [online]. 2015, **19**(81), 1-246 [cit. 2016-05-07]. DOI: 10.3310/hta19810. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-19/issue-81>
- [62]. SALTELLI, A, S CHAN a EM SCOTT. *Sensitivity analysis*. Pbk ed. Chichester: Wiley, 2008. ISBN 978-0-470-74382-9.
- [63]. PŘÍLOHA 5.A.: ANALÝZA NEURČITOSTÍ A CITLIVOSTNÍ ANALÝZA. *PRO ENGINEERING, s.r.o.* [online]. [cit. 2016-05-07]. Dostupné z: <http://www.vidivici.cz/surao/surao08b.htm>
- [64]. TAYLOR, Matthew. What is sensitivity analysis. *Consortium YHE: University of York* [online]. 2009, č. April 2009, s. 1–8. Dostupné z: http://meds.queensu.ca/medicine/obgyn/pdf/what_is/WhatIsSensitivityAnalysis.pdf
- [65]. MAUSKOPF, Josephine A., Sean D. SULLIVAN, Lieven ANNEMANS, et al. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Budget Impact Analysis. *Value in Health* [online]. 2007, **10**(5), 336-347 [cit. 2016-05-09]. DOI: 10.1111/j.1524-

4733.2007.00187.x. ISSN 1098-3015. Dostupné z:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301510604718>

- [66]. CARROLL, C, S HUMMEL, J LEAVISS, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of minimally invasive techniques to manage varicose veins: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* [online]. 2013, **17**(48), - [cit. 2017-05-15]. DOI: 10.3310/hta17480. ISSN 13665278. Dostupné z: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta17480/>
- [67]. MOWATT, G, E CUMMINS, N WAUGH, S WALKER, J COOK, X JIA, G HILLIS a C FRASER. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of coronary artery disease. *Health Technology Assessment* [online]. 2008, **12**(17), - [cit. 2017-05-15]. DOI: 10.3310/hta12170. ISSN 13665278. Dostupné z: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta12170/>
- [68]. WARDLAW, Joanna, Miriam BRAZZELLI, Hector MIRANDA, et al. An assessment of the cost-effectiveness of magnetic resonance, including diffusion-weighted imaging, in patients with transient ischaemic attack and minor stroke: a systematic review, meta-analysis and economic evaluation. *Health Technology Assessment* [online]. 2014, **18**(27), 1-368 [cit. 2017-05-15]. DOI: 10.3310/hta18270. ISSN 13665278. Dostupné z: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta18270/>
- [69]. S HUMMEL, E CURRIE a N BREWER. Clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies for early localised prostate cancer: a systematic review. *Health Technology Assessment* [online]. 2003, **7**(33), 176 [cit. 2017-05-15]. DOI: 10.3310/hta7330. ISSN 13665278. Dostupné z: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta7330#/>
- [70]. MCCORMACK, K, B WAKE, J PEREZ, C FRASER, J COOK, E MCINTOSH, L VALE a A GEANT. Laparoscopic surgery for inguinal hernia repair: systematic review of effectiveness and economic evaluation. *Health Technology Assessment* [online]. 2005, **vol 9**(14) [cit. 2017-05-15]. DOI: 10.3310/hta9140. ISSN 13665278. Dostupné z: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta9140#/>
- [71]. CASTELNUOVO, E, K STEIN, M PITT, R GARSIDE a L PAYNE. The effectiveness and cost-effectiveness of dual-chamber pacemakers compared with single-chamber pacemakers for bradycardia due to atrioventricular block or sick sinus syndrome: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* [online]. 2005, **vol 9**(43) [cit. 2017-05-15]. DOI: 10.3310/hta12170. ISSN 13665278. Dostupné z: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta9430#/>
- [72]. MOWATT, G, G SCOTLAND, C BOACHIE, et al. The diagnostic accuracy and cost-effectiveness of magnetic resonance spectroscopy and enhanced magnetic resonance imaging techniques in aiding the localisation of prostate abnormalities for biopsy: a systematic review and economic evaluation. *Health*

- Technol Assess* [online]. 2013, **17**(20), - [cit. 2017-05-15]. DOI: 10.3310/hta17200. ISSN 13665278. Dostupné z: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta17200/>
- [73]. BRUSH, J, K BOYD, F CHAPPELL, et al. The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* [online]. 2011, **15**(35), - [cit. 2016-05-06]. DOI: 10.3310/hta15350. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-15/issue-35>
- [74]. GOODACRE, S, F SAMPSON, M STEVENSON, A WAILOO, A SUTTON, S THOMAS, T LOCKER a A RYAN. Measurement of the clinical and cost-effectiveness of non-invasive diagnostic testing strategies for deep vein thrombosis. *Health Technology Assessment* [online]. 2006, **10**(15), - [cit. 2017-05-15]. DOI: 10.3310/hta10150. ISSN 13665278. Dostupné z: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta10150/>
- [75]. RAMSAY, C, R PICKARD, C ROBERTSON, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technology Assessment* [online]. 2012, **16**(41), - [cit. 2017-05-15]. DOI: 10.3310/hta16410. ISSN 13665278. Dostupné z: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta16410/>
- [76]. JOSEPH, David J., Sean BYDDER, Lee R. JACKSON, et al. Prospective trial of intraoperative radiation treatment for breast cancer. *ANZ Journal of Surgery* [online]. 2004, **74**(12), 1043-1048 [cit. 2017-05-15]. DOI: 10.1111/j.1445-1433.2004.03264.x. ISSN 14451433. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1445-1433.2004.03264.x>
- [77]. ELLIOTT, R.L., M. DELAND, J.F. HEAD a M.C. ELLIOTT. Accelerated partial breast irradiation: Initial experience with the Intrabeam System. *Surgical Oncology* [online]. 2011, **20**(2), 73-79 [cit. 2017-05-15]. DOI: 10.1016/j.suronc.2009.11.001. ISSN 09607404. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960740409001170>
- [78]. DENEVE, Jeremiah L, Richard A HOEFER, Eleanor E R HARRIS a Christine LARONGA. Accelerated partial breast irradiation: a review and description of an early North American surgical experience with the intrabeam delivery system. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center* [online]. 2012, **19**(4), 295–308 [cit. 2017-05-15]. ISSN 1526-2359. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23037497>
- [79]. GROBMYER, Stephen R., Judith L. LIGHTSEY, Curtis M. BRYANT, Christiana SHAW, Anamaria YEUNG, Niranjana BHANDARE, Barbara HITCHINGHAM a Edward M. COPELAND. Low-Kilovoltage, Single-Dose Intraoperative Radiation Therapy for Breast Cancer: Results and Impact on a Multidisciplinary Breast Cancer Program. *Journal of the American College of Surgeons* [online]. 2013, **216**(4), 617-623 [cit. 2017-05-15]. DOI:

- 10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.038. ISSN 10727515. Dostupné z:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1072751512014433>
- [80]. MERDAD, Adnan AA Adnan A., Yasir A. BAHADUR, Ehab E. FAWZY, Ashraf H HASSOUNA, Maha M ELTAHER, Zuhoor K ALGHAITHY, Fatma K AL-THOUBAITY a Camelia T CONSTANTINESCU. Phase II study on the use of intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *Saudi medical journal* [online]. 2013, **341**(1), 1133–1138 [cit. 2017-05-15]. ISSN 0379-5284. Dostupné z:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24252890>
- [81]. ABBOTT, Andrea M., Lesly A. DOSSETT, Loretta LOFTUS, Weihong SUN, William FULP, Gerald H. SOKOL a Christine LARONGA. Intraoperative radiotherapy for early breast cancer and age: clinical characteristics and outcomes. *The American Journal of Surgery* [online]. 2015, **210**(4), 624–628 [cit. 2017-05-15]. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2015.05.012. ISSN 00029610. Dostupné z:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002961015003621>

Seznam tabulek

Tabulka 1 Charakteristiky vybraných studií	47
Tabulka 2 Hodnoty poměrové meta-analýza – pro jednotlivé studie	48
Tabulka 3 Hodnoty poměrové meta-analýzy	48
Tabulka 4 Váhy jednotlivých studií	49
Tabulka 5 Hodnoty heterogenity	49
Tabulka 6 Hodnoty kumulativní meta-analýza	50
Tabulka 7 Hodnoty leave one out meta-analýzy	51
Tabulka 8 Pravděpodobnosti přechodu Markovova modelu	52
Tabulka 9 Pravděpodobnosti přechodu v horizontu 50 let	54
Tabulka 10 Náklady na jednotlivé stavy	56
Tabulka 11 Pravděpodobnost nákladů jednotlivých stavů na pacienta během 1 roku	56
Tabulka 12 Distribuční statistiky	56
Tabulka 13 Změny váhy studií	58
Tabulka 14 Odhadované poměry pacientek s komplikacemi vůči celkovému počtu pacientek	60
Tabulka 15 Změna pravděpodobnosti lokální rekurence	61
Tabulka 16 Původní počet pacientek v jednotlivých stavech	61
Tabulka 17 Počet pacientek v jednotlivých stavech po zvýšení lokální rekurence o 0,2	61
Tabulka 18 Počet pacientek v jednotlivých stavech po zvýšení lokální rekurence o 0,4	62
Tabulka 19 Vliv nákladů na statistické ukazatele	62

Seznam obrázků

Obrázek 1 Návrh postupu	46
Obrázek 2 Markovův model	53
Obrázek 3 Monte Carlo simulace	57

Seznam grafů

Graf 1 Poměrová meta-analýza.....	49
Graf 2 Kumulativní meta-analýza.....	50
Graf 3 Leave one out meta-analýza	51
Graf 4 Pravděpodobnostní analýza Markovova modelu.....	55
Graf 5 Pravděpodobnost nákladů jednotlivých stavů během 1 roku	56
Graf 6 Porovnání váhy studií	59
Graf 7 Odhady poměru počtu pacientek s a bez komplikací	60
Graf 8 Vliv nákladů na statistické údaje	63